

- face reconstruction. *Am. J. Ophthalmol.*, 1997, 124, 765-774.
25. Shimazaki J.: *Amniotic membrane useful in ocular surface treatment.* *Ophthalmol. Times*, 1998, 23, 16.
26. Shimazaki J., Yang H.Y., Tsubota K.: *Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in patients with chemical and thermal burns.* *Ophthalmology*, 1997, 104, 2068-2076.
27. Shimazaki J., Shinozaki N., Tsubota K.: *Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patients with recurrent pterygium associated with symblepharon.* *Br. J. Ophthalmol.*, 1998, 82, 235-240.
28. Trelford J.D., Trelford-Sauder M.: *The amnion in surgery, past and present.* *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1979, 134, 833-845.
29. Tsubota K., Satake Y., Ohya M., Toda I., Takano Y., Ono M., Shinozaki N., Shimazaki J.: *Surgical reconstruction of the ocular surface in advanced cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson syndrome.* *Am. J. Ophthalmol.*, 1996, 122, 38-52.

Praca wpłynęła do Redakcji 28 grudnia 1998 r. (730)

Prace poglądowe

Klinika Oczna 1999, 101 (4): 317-319
ISSN 0023-2157 Indeks 362 646

Rola receptorów NMDA w powstawaniu niedowidzenia

The role of the NMDA receptors in the creating of amblyopia

Damian Czepita

Abstract: The present state of knowledge concerning the etiopathogenesis of amblyopia is discussed. The morphological and functional changes taking place in the neuronal system of the Brodmann's 17th area during the amblyopia creation are described. The factors affecting the primary and secondary visual cortex are characterized. Special attention was focused on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. Their structure and function is described. The role of the NMDA receptors in the formation of the visual cortex plasticity is discussed. The necessity of amblyopia treatment before the critical period is over has been pointed out. The possibilities of using the newest experimental results in amblyopia treatment are indicated.

Słowa kluczowe: niedowidzenie, receptory NMDA, plastyczność kory wzrokowej

Key words: amblyopia, NMDA receptors, visual cortex plasticity

Okolo 3% ludzi cierpi na niedowidzenie (amblyopię). Schorzenie to powstaje w następstwie zaćmy, bielma rogówki, opadnięcia powieki górnej, astygmatyzmu, anizotropii, krótkowzroczności oraz zeza. W przebiegu niedowidzenia dochodzi do znacznego spadku ostrości wzroku. Aby temu zapobiec, jak najwcześniej przeprowadzamy leczenie operacyjne, korygujemy wady wzroku oraz leczymy zeza. Dążymy do tego, aby leczenie trwało jak najkrócej i zakończyło się przed wpływem plastyczności mózgu. Jeżeli leczenie przeprowadzimy po upływie okresu krytycznego, to powstanie niedowidzenie (5).

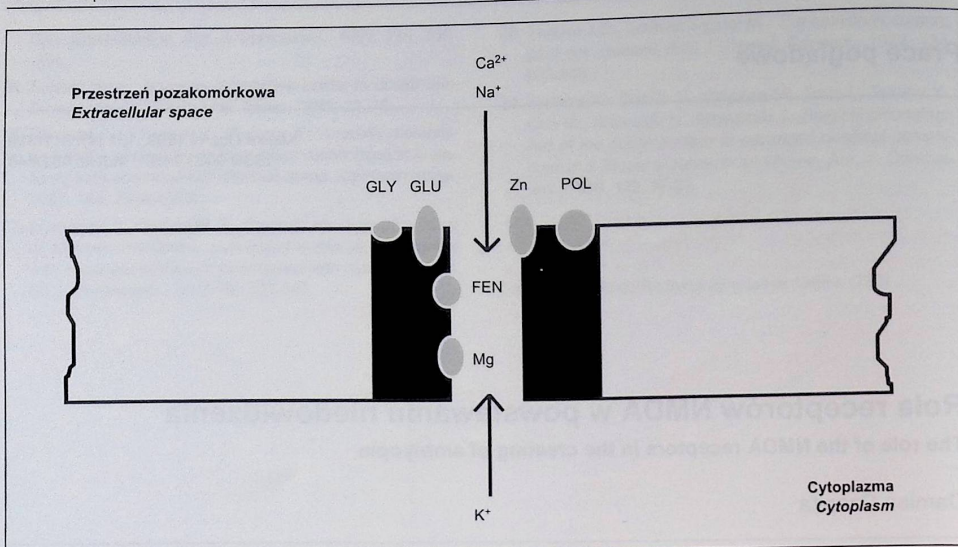
W przebiegu niedowidzenia w korze wzrokowej dochodzi do konkurencji obojga oczu o połączenia synaptyczne z komórkami gwiazdzistymi warstwy IVc. Prowadzi to do redukcji ilości rozgałęzień neurytów ciał kolankowatych bocznych, zmniejszenia się ciał komórkowych neuronów 17 pola Brodmanna, spadku szerokości kolumn dominacji ocznej oka chorego oraz wzros-

tu ilości rozgałęzień neurytów ciał kolankowatych bocznych i wzrostu szerokości kolumn dominacji ocznej oka zdrowego. W miarę upływu czasu ulega obniżeniu współczynnik usrednionej dominacji ocznej, co świadczy o stopniowym zanikaniu funkcji bioelektrycznej oka chorego. Dochodzi także do zmian w projekcji komórek neuronalnych z warstwy IV do innych warstw kory wzrokowej. Wzmocnieniu ulegają połączenia oka zdrowego, a osłabieniu połączenia oka chorego (7).

W zależności od stanu plastyczności kory wzrokowej, opisane zmiany początkowo mają charakter zmian odwracalnych, a w późniejszym okresie zmian nieodwracalnych. W przeprowadzonych badaniach doświadczalnych wykazano, że czynnikami wpływającymi na plastyczność kory wzrokowej są: podanie tetradotoksyny do gałki ocznej lub kory wzrokowej, obniżenie poziomu noradrenaliny i acetylocholino w organizmie, domięśniowe podanie kortyzolu, infuzja czynnika wzrostowego nerwów, uszkodzenie blaszki rdzeniowej wewnętrznej i jądra grzbietowego przysiadkowego wzgórza, uszkodzenie obręczy mózgu, znieczulenie oraz porażenie. Jednak główną rolę w plastyczności widzenia odgrywają receptory N-metylo-D-asparaginowe (NMDA). Receptory NMDA biorą udział w kształtowaniu plastyczności uczenia się i zapamiętywania, w patogenezie padaczki, amyloτροφicznego stwardnienia bocznego, choroby Alzheimera, Huntingtona, Parkinsona, zespołu Downa.

Z Katedry Okulistyki z Kliniką i Zakładem Patofizjologii
Narządu Wzroku Pomorskiej AM w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. Wanda Andrzejewska

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
Dr hab. Damian Czepita
ul. Roentgena 18
71-687 Szczecin



Ryc. 1. Budowa receptora NMDA. GLU – miejsce glutaminianergiczne, GLY – miejsce glicynowe, POL – miejsce poliaminowe, FEN – miejsce fenicyklidynowe, Zn – miejsce cynkowe, Mg – miejsce magnezowe. Schemat opracowany przez autora

Fig. 1. The structure of the NMDA receptor. GLU – glutamatergic site, GLY – glycine site, POL – polyamine site, FEN – phencyclidine site, Zn – zinc site, Mg – magnesium site. Schema described by the author

depresji, bólu oraz uzależnienia lekowego i alkoholowego. Związane są z powstawaniem zmian w przebiegu niedokrwienia, niedotlenienia, hipoglikemii oraz urazu (1, 5, 7, 9, 12).

Receptory NMDA należą do grupy receptorów glutaminianergicznych. Mają charakter receptorów jonotropowych. W obrębie kory wzrokowej umiejscowione są wyłącznie postsynaptycznie. Składają się z dwóch typów podjednostek: NMDAR1 i NMDAR2. W wyniku pobudzenia receptorów NMDA, przez kanał jonowy do wnętrza komórki wchodzi jony Ca^{2+} i Na^+ , a wychodzą jony K^+ . Wnikanie Na^+ do komórki po aktywacji kompleksu NMDA wywołuje depolaryzację błony komórkowej, co prowadzi do otwarcia kanałów wapniowych zależnych od potencjału błonowego. Jony Ca^{2+} , przechodząc przez te kanały, podnoszą stężenie wewnątrzkomórkowego wapnia. Z kolei wolne jony wapniowe, uznawane za rodzaj wtórnego przekaźnika, indukują całą kaskadę przemian wewnątrzkomórkowych. Dochodzi wówczas do aktywacji fosfolipazy C, syntazy NO, kinazy białkowej C, kinazy II zależnej od kalmoduliny, proteaz, fosfataz, indukcji ekspresji genów, a także indukcji przekaźników trzeciorzędowych, takich jak tlenek azotu oraz cykliczny 3',5'-guanozynomonofosforan (cGMP) (5, 7, 9, 12).

W marcu 1987 r. Rauschecker i Hahn (10) opisali, że domięśniowe podawanie ketaminy (bloker kanału jonowego receptorów NMDA) młodym kotom zmniejsza plastyczność kory wzrokowej. Trzy miesiące później Tsumoto i wsp. (15) podali, że jontoforeza kwasu D-2-amino-5-fosfonowalerianowego (APV – antagonisty receptorów NMDA) do przestrzeni pozakomórkowej neuronów 17 pola Brodmanna, obniża odpowiedź wzro-

kowe większości komórek nerwowych u 4-8-tygodniowych kotów. Od tego momentu rozpoczęto intensywne badania nad rolą receptorów NMDA w kształtowaniu plastyczności kory wzrokowej. W laboratorium Singera (12) wykazano, że podawanie APV do kory wzrokowej kotów w czasie okresu krytycznego zmniejsza przesunięcie dominacji ocznej, prowadzi do redukcji ilości neuronów wrażliwych na kierunek bodźca świetlnego i wzrostu wiązania kwasu glutaminowego przez komórki neuronalne kory wzrokowej. Fox i wsp. (8) zaobserwowali, że u młodych kotów dochodzi do znacznych zmian w zakresie funkcji receptorów NMDA. W trzecim tygodniu życia zwierząt wkład receptorów NMDA w kształtowanie odpowiedzi wzrokowej przez neurony pochodzące z IV-VI warstwy kory wynosił 50-60%, a w szóstym tygodniu życia jedynie 10-15%. Udział receptorów NMDA w kształtowaniu odpowiedzi wzrokowej przez komórki warstwy II i III był wyższy (70-80%) i utrzymywał się stale na tym samym poziomie. Stwierdzono, że światło wywołuje redukcję udziału receptorów NMDA w kształtowaniu odpowiedzi wzrokowej w warstwach IV-VI i że jest ono jednym z czynników wpływających na rozwój plastyczności 17 pola Brodmanna. Czepita i wsp. (3, 4) udowodnili, że przetrzymywanie zwierząt w ciemności prowadzi do późniejszego występowania zmian w zakresie funkcji receptorów NMDA, zmniejszenia się ilości neuronów wrażliwych na kierunek bodźca świetlnego i redukcji średniej częstotliwości wyładowań w czasie odpowiedzi wzrokowej. Podali również, że znaczna część miejsc glicynowych w obrębie receptorów NMDA nie jest wysyciona endogenną glicyną. W pracowni Beara (1) przeprowadzono wiele doświadczeń, w których wykazano, że głównym

efektem pobudzenia kompleksu receptora NMDA w obrębie kory wzrokowej jest wywołanie długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (*long-term potentiation* – LTP) oraz długotrwałego osłabienia synaptycznego (*long-term depression* – LTD). Powszechnie uważa się, że LTP uczestniczy w zachodzących w hipokampie procesach uczenia się i pamięci (1, 9, 12).

Cytowane badania elektrofizjologiczne 17 pola Brodmanna zostały potwierdzone badaniami immunocytochemicznymi przeprowadzonymi na zwierzętach. Zaobserwowano wzrost aktywności receptorów NMDA w czasie trwania okresu krytycznego. Wykazano, że receptory NMDAR1 biorą udział w kształtowaniu kolumn wzrokowych (5, 14).

Na podstawie badań przeprowadzonych na zwłokach ludzkich opisano rozmieszczenie receptorów NMDA w korze wzrokowej. U osób dorosłych stwierdzono większe wiązanie NMDA w obrębie warstw I-IV, a niższe w warstwie V i VI. Receptory NMDAR1 miały wysokie sygnały hybrydazyjne, zwłaszcza w warstwie VI. Receptory NMDAR2A-D wykazywały niższe sygnały hybrydazyjne i prawie nie różniły się między sobą w obrębie warstw pierwotnej kory wzrokowej (11).

Czepita i Daw (2), jako pierwsi na świecie, zbadali funkcję receptorów NMDA w obrębie 17 pola Brodmanna w czasie doświadczalnie wytworzonego niedowidzenia. Zaobserwowali, że w wyniku zeszczenia szpary powiekowej u kotów, przed upływem plastyczności kory wzrokowej, najpierw dochodzi do redukcji udziału receptorów NMDA w kształtowaniu odpowiedzi wzrokowej, a następnie do czynnościowej degradacji synapsy. Badania te mają fundamentalne znaczenie w rozumieniu patogenezy niedowidzenia i wskazują na udział receptorów NMDA w kształtowaniu plastyczności kory wzrokowej. Do tej pory tego typu doświadczenia nie zostały ponownie przeprowadzone.

Po upływie okresu krytycznego w korze wzrokowej dochodzi do redukcji udziału receptorów NMDA w kształtowaniu odpowiedzi wzrokowej w warstwach IV-VI. Wówczas leczenie niedowidzenia opiera się na wykorzystywaniu innych form plastyczności mózgu, nie związanych z funkcją receptorów NMDA. W badaniach doświadczalnych przeprowadzonych na dorosłych małpach wykazano jednoznacznie, że stosowanie pryzmatów prowadzi do pojawienia się w korze wzrokowej komórek neuronalnych pozbawionych wrażliwości na kierunek i orientację bodźca świetlnego (13). Dlatego też można przyjąć, że stosowanie hiperkorekcji pryzmatycznej u osób dorosłych prowadzi do powstawania w 17 polu Brodmanna komórek niedojrzałych pod względem funkcjonalnym. Jest to kolejny argument przemawiający za tym, aby leczenie niedowidzenia zakończyć przed upływem okresu krytycznego.

Może wydać się to absurdalne, ale – z punktu widzenia klinicznego – bardzo korzystne byłoby przedłużenie okresu plastyczności mózgu. Wówczas nie dochodziłoby do przesunięcia dominacji ocznej, a leczenie niedowidzenia byłoby dużo łatwiejsze. Przed kilkoma miesiącami Daw i wsp. (6) wykazali, że domięśniowe podawanie kotom (+)-5-metylo-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepto-5,10-imidazolojabczuanu

(MK-801) redukuje przesunięcie dominacji ocznej, nie wywierając istotnego wpływu na aktywność bioelektryczną neuronów kory wzrokowej. Co prawda MK-801 nie nadaje się do podawania ludziom, to jednak można mieć nadzieję, że w przyszłości inne środki wpływające na funkcję receptorów NMDA będą mogły być stosowane w leczeniu niedowidzenia

Autor dziękuje Profesorowi Nigelowi W. Dawowi z Department of Ophthalmology and Visual Science, Yale University, New Haven, CT, USA za cenne uwagi.

Piśmiennictwo

1. Bear M.F.: A synaptic basis for memory storage in the cerebral cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93, 13453-13459.
2. Czepita D., Daw N.W.: The contribution of NMDA receptors to the visual response in animals that have been partially monocularly deprived. *Brain Res.*, 1996, 728, 7-12.
3. Czepita D., Daw N.W., Reid S.N.M.: Glycine at the NMDA receptor in cat visual cortex: saturation and changes with age. *J. Neurophysiol.*, 1996, 75, 311-317.
4. Czepita D., Reid S.N.M., Daw N.W.: Effect of longer periods of dark rearing on NMDA receptors in cat visual cortex. *J. Neurophysiol.*, 1994, 72, 1220-1226.
5. Daw N.W.: Mechanisms of plasticity in the visual cortex. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1994, 35, 4168-4179.
6. Daw N.W., Gordon B., Fox K.D., Flavin H.J., Kirsh J.D., Beaver C.J., Ji Q.-H., Reid S.N.M., Czepita D.: Injection of MK-801 affects ocular dominance shifts more than visual activity. *J. Neurophysiol.*, 1999, 81, 204-215.
7. Fox K., Daw N.W.: Do NMDA receptors have a critical function in visual cortical plasticity? *Trends Neurosci.*, 1993, 16, 116-122.
8. Fox K., Daw N., Sato H., Czepita D.: Dark rearing delays the loss of NMDA-receptor function in kitten visual cortex. *Nature*, 1991, 350, 342-344.
9. Kaczmarek L., Kossut M., Skangiel-Kramska J.: Glutamate receptors in cortical plasticity molecular and cellular biology. *Physiol. Rev.*, 1997, 77, 217-255.
10. Rauschecker J.P., Hahn S.: Ketamine-xylozine anaesthesia blocks consolidation of ocular dominance changes in kitten visual cortex. *Nature*, 1987, 326, 183-185.
11. Scherzer C.R., Landwehrmeyer G.B., Kemer J.A., Counihan T.J., Kosinski C.M., Standaert D.G., Daggatt L.P., Veliczelebi G., Penney J.B. Jr, Young A.B.: Expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunit mRNAs in the human brain: hippocampus and cortex. *J. Comp. Neurol.*, 1998, 390, 75-90.
12. Singer W.: Development and plasticity of cortical processing architectures. *Science*, 1995, 270, 758-764.
13. Sugita Y.: Global plasticity in adult visual cortex following reversal of visual input. *Nature*, 1996, 380, 523-526.
14. Trepel C., Duffy K.R., Pegado V.D., Murphy K.M.: Patchy distribution of NMDAR1 subunit immunoreactivity in developing visual cortex. *J. Neurosci.*, 1998, 18, 3404-3415.
15. Tsumoto T., Hagiwara K., Sato H., Hata Y.: NMDA receptors in the visual cortex of young kittens are more effective than those of adult cats. *Nature*, 1987, 327, 513-514.

Praca wpłynęła do Redakcji 23 listopada 1998 r. (720)