

ELEONORA URBAN<sup>1</sup>, MARTA MISIUK-HOJŁO<sup>2</sup>, PATRYCJA KASPRZAK-SMOLAREK<sup>2</sup>,  
JOLANTA RUSIECKA-ZIÓŁKOWSKA<sup>3</sup>

## Circadian Rhythms and the Organ of Sight

### Rytmu okołodobowe a narząd wzroku

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Fizjologii AM we Wrocławiu

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Okulistyki AM we Wrocławiu

<sup>3</sup> Katedra i Zakład Mikrobiologii AM we Wrocławiu

#### Streszczenie

Żywe organizmy, począwszy od jednokomórkowych aż do człowieka, mają 24-godzinny rytm okołodobowy, który reguluje wiele funkcji organizmu. W regulacji rytmu okołodobowego ważną rolę pełni oko, które jest jedynym wejściem neurosensorycznym organizmu, pozwalającym na synchronizację zegara biologicznego. W siatkówce istnieją dwie odrębne sieci neuronalne: pierwsza z nich umożliwia percepcję wzrokową, a druga wykazuje wrażliwość na zmianę natężenia światła. Pierwotny zegar biologiczny u ssaków znajduje się w jądrze nadwzrokowym, umiejscowionym w podwzgórzu ponad skrzyżowaniem wzrokowym. Synchronizuje on funkcje fizjologiczne z rytmem dnia i nocy. Badanie rytmów okołodobowych oka pozwala na lepsze zrozumienie fizjologii narządu wzroku oraz może przyczynić się do wprowadzenia nowych standardów leczniczych, dotyczących zarówno farmakologii, jak i chirurgii, np. w przypadku pacjentów chorych na jaskrę (*Adv Clin Exp Med 2006, 15, 5, 953–957*).

**Słowa kluczowe:** rytm okołodobowy, jądro nadwzrokowe, zegar biologiczny, melatonina, dopamina.

#### Abstract

Organisms from bacteria to humans have daily circadian rhythms entrained with the 24-hour cycle of day and night that regulate many physiological systems. An eye has the main role in a circadian's rhythm regulation because it is the only one organ which can detect light. There are two separate neural webs in a retina: the first one takes part in regulation of the visual cycle and the second one is connected with circadian rhythm. The primary mammalian circadian clock resides in the suprachiasmatic nucleus, located in the hypothalamus above the optic chiasm. Circadian clocks synchronize physiological functions with the solar day-night cycle. The knowledge of the eye circadian rhythm, intraocular pressure and aqueous humor flow regulation is essential for optimal management of glaucomatous patients not only to interpret the single ocular tension recordings, but also to use the available treatment rationally, both drugs and surgery (*Adv Clin Exp Med 2006, 15, 5, 953–957*).

**Key words:** circadian rhythm, suprachiasmatic nucleus, circadian clock, melatonin, dopamine.

Rytmu biologiczne to cykliczne zmiany procesów fizjologicznych, występujące u wszystkich gatunków zwierząt, począwszy od najprostszych jednokomórkowych, a skończywszy na człowieku. Istnieje kilka rodzajów rytmów biologicznych, jednym z nich jest rytm okołodobowy, pełniący rolę regulatora, przystosowującego liczne procesy wewnętrzne do zewnętrznych cykli środowiska. Wewnętrzny zegar biologiczny u ssaków znajduje się w podwzgórzu, co zostało udowodnione stosunkowo niedawno, bo dopiero w latach 70. XX wieku. Od tego czasu przeprowadzono wiele badań, których wyniki pozwoliły lepiej zrozumieć naturę rytmu okołodobowego.

W regulacji rytmu okołodobowego ważną rolę pełni oko, które zostało zidentyfikowane jako jedyne wejście neurosensoryczne, pozwalające na synchronizację zegara biologicznego. Związane jest to ze swoistą budową siatkówki, która ma dwie odrębne sieci neuronowe, z których pierwsza pozwala na percepcję wzrokową, a druga zapewnia synchronizację zegara biologicznego z cyklicznymi zmianami środowiska. Badanie rytmów okołodobowych oka pozwala na lepsze zrozumienie fizjologii narządu wzroku, jak też na rozwój chronoterapii, pozwalający na optymalizację działań terapeutycznych, zwłaszcza u pacjentów chorych na jaskrę.

Rytm biologiczne dzieli się na kilka grup w zależności od czasu trwania, np. rytm okołodobowy, okołomiesięczny, okołoroczny. Rytm okołodobowy, czyli inaczej rytm aktywności dziennej, dotyczy okresu 24 godzin. Jest on charakteryzowany przez dwie podstawowe wartości: po pierwsze jest generowany przez endogenne zegary, zlokalizowane w jądrze nadwzrokowym, po drugie regulowany głównie przez światło (zmiana dzień/noc). Ten wewnętrzny zegar, o cyklu endogennym, wynoszącym w przybliżeniu 24 godziny, jest aktualizowany pod wpływem bodźców świetlnych docierających do siatkówki. W przypadku braku bodźców świetlnych, rytm przestawia się na tak zwany wolny bieg, tzn. realizuje swój własny „zaprogramowany” cykl, który jest zbliżony do rytmu 24-godzinnego.

W skład systemu okołodobowego wchodzi trzy zasadnicze elementy: 1) wejście sensoryczne – tworzone przez fotoreceptory siatkówki, które przez odbiór natężenia promieniowania słonecznego synchronizują rytm endogenne z cyklicznymi zmianami środowiska; 2) zegar wewnętrzny, który odpowiada za cykliczność rytmu wynoszącą w przybliżeniu 24 godziny; 3) systemy wykonawcze zegara – których zadaniem jest okresowa regulacja rytmów fizjologicznych, neuroendokrynnych i behawioralnych.

U ssaków zegar endogenne znajduje się w jądrze nadwzrokowym, położonym nad skrzyżowaniem nerwów wzrokowych w okolicy międzymózgowia. W obrębie jądra nadwzrokowego można wyodrębnić 2 elementy anatomiczne: część brzuszną, odbierającą bodźce z siatkówki i wzgórza, oraz część grzbietową odbierającą sygnały z innych obszarów mózgu. Rytm zegara biologicznego jest dostosowany do cyklu światła za pośrednictwem drogi siatkówkowo-podwzgórzowej. Jest to główna droga stymulacji systemu okołodobowego. Jak pokazały badania, obustronne wyłączenie drogi siatkówkowo-podwzgórzowej blokuje synchronizację zegara przez światło i przełącza go na tak zwany wolny bieg [1].

Jedną z głównych projekcji wychodzących z jądra nadwzrokowego jest wielosynaptyczna droga prowadząca do szyszynki i wpływająca na syntezę melatoniny przez ten gruczoł. Od jądra odchodzą także projekcje do podwzgórza, jądra przykomorowego oraz podstawy kresomózgowia. Wynika z tego, że za pomocą tych odprowadzeń jest zapewniona regulacja rytmów okołodobowych.

W ludzkim oku, obok dobrze poznanych komórek fotoreceptorowych, czopków i pręcików, znajduje się niewielka populacja światłoczułych komórek zwojowych, w których występuje nowo odkryty barwnik wzrokowy – melanopsyna, białko podobne do opsyny, którą można znaleźć w pręcikach i czopkach. Melanopsyna jest wrażli-

wa na światło niebieskie, w szczególności o długości fali 479 nanometrów, które najsilniej synchronizuje pracę centralnego zegara biologicznego wytwarzającego rytmy okołodobowe.

Sadzi się, że u człowieka, podobnie jak u innych ssaków, występują dwa anatomicznie i funkcjonalnie odmienne szlaki odbioru światła. Pierwszy z nich, oparty na fotodetekcji pręcików i czopków, służy do tworzenia obrazów (tzw. fotodetekcja wzrokowa). W drugim układzie fotony są wychwytywane przez melanopsynę. Układ ten rejestrując zachodzące w czasie zmiany w intensywności promieniowania, pracuje jako „licznik fotonów” i uczestniczy w tzw. niewzrokowych odpowiedziach na światło, takich jak regulacja rytmów biologicznych i odruch zwężenia źrenicy.

Badania wykazały, że istnieje anatomiczna i funkcjonalna rozdzielność między tymi drogami, co więcej owa segregacja występuje już na poziomie siatkówki, na co wskazuje np. zachowanie detekcji świetlnej przy braku percepcji wzrokowej u niektórych pacjentów dotkniętych ślepotą [2–4].

Wpływ, jaki mają choroby oczu na funkcjonowanie drogi siatkówkowo-podwzgórzowej, pozostaje nadal mało poznany [4, 5]. Badania przeprowadzone na pacjentach dotkniętych ślepotą wykazały, że u 77% z nich stwierdzono obecność zaburzeń rytmu okołodobowego, w 50% przypadków zanotowano przełączenie systemu na tak zwany wolny bieg, a u około 86% badanych wykryto również zaburzenia snu. Zaburzenia te są ściśle skorelowane z występowaniem nieprawidłowości rytmów biologicznych [6]. Potwierdziły to najnowsze badania wykazujące, że osoby dotknięte chorobami wzroku (retinopatie, neuropatie) mają znacznie częściej problemy ze snem niż przedstawiciele populacji ogólnej [7]. Wynika z tego, że opieka nad osobami słabowidzącymi lub niewidomymi nie powinna koncentrować się jedynie na leczeniu samej choroby, ale należy do niej włączyć zapewnienie odpowiedniej jakości życia przez zminimalizowanie zaburzeń wynikających z zakłócenia rytmów okołodobowych. Jak dotąd nie ma przesłanek, aby stwierdzić, że wrodzone lub nabyte wadliwe widzenie barw może prowadzić do nieprawidłowości w fotopercepcji informacji dotyczącej światła, ponieważ pacjenci dotknięci protanopią (ślepotą na barwę czerwoną) lub deuteranopią (ślepotą na barwę zieloną), reagują prawidłowo w teście pozwalającym zbadać funkcjonowanie drogi siatkówkowo-podwzgórzowej.

Narząd wzroku jest jednym z głównych elementów systemu rytmów okołodobowych. Wewnątrz niego zachodzą również procesy związane z cyklicznym rytmem okołodobowym. Dotyczą one neuroprzebieżników siatkówki, melatoniny

siatkówkowej, rzęskowej, przepływu cieczy wodnistej oka oraz ciśnienia wewnątrzgałkowego.

W obrębie siatkówki dochodzi do syntezy melatoniny [8, 9] zlokalizowanej głównie w fotoreceptorach oraz w niektórych komórkach warstwy jądrazastej wewnętrznej. Oprócz siatkówki hormon ten jest syntetyzowany w szyszynce i w ciele rzęskowym. Z badań prowadzonych na kurczętach, którym usunięto szyszynkę wynika, że synteza melatoniny siatkówkowej zachodzi niezależnie od szyszynki [10]. Melatonina siatkówki bierze udział w procesie adaptacji do ciemności [11]. Zmiany stężenia tego hormonu w siatkówce zachodzą zgodnie z rytmem okołodobowym jego syntezy w siatkówce, w powiązaniu z rytmem aktywności enzymu syntetyzującego melatoninę N-acetylotransferazą siatkówkową (NAT).

Biologiczny zegar siatkówkowy jest zsynchronizowany ze zmianami natężenia światła za pośrednictwem mechanizmu przetwarzania światła. W ciemności depolaryzacja fotoreceptorów prowadzi, przez mechanizm związany z endogenym  $Ca^{++}$ , do pobudzenia NAT, co w konsekwencji powoduje syntezę melatoniny na poziomie fotoreceptorów. Ze względu na trudności metodologiczne badań, jak dotąd u człowieka jest możliwe wykazanie istnienia procesu syntezy melatoniny, a występowanie rytmu okołodobowego nie zostało jednak jeszcze dowiedzione.

Inną substancją syntetyzowaną w siatkówce zgodnie z rytmem okołodobowym jest dopamina. Proces jej uwalniania jest pobudzany za dnia pod wpływem światła i hamowany w nocy, przez syntezę melatoniny. Sama dopamina reguluje produkcję melatoniny [12]. Rolą dopaminy siatkówkowej jest wyzwalanie reakcji motorycznej siatkówki, polegającej na przystosowaniu fotoreceptorów do światła [13].

Badania przeprowadzone na przykładzie przepiórek z jaskrą wykazały zaburzenia rytmu dobowego syntezy dopaminy i melatoniny siatkówkowej postępujące wraz z rozwojem jaskry [14].

Dotychczas nie podjęto intensywnych badań nad rytmiczną ekspresją białek w ciele rzęskowym. Istnieją jednak doniesienia dotyczące ciała rzęskowego królika, w których wykazano korelację stężenia NAT, a co za tym idzie melatoniny, z dobowymi fluktuacjami ciśnienia wewnątrzgałkowego [14]. U człowieka do tej pory nie udało się wykazać istnienia rytmu okołodobowego syntezy melatoniny w ciele rzęskowym.

Ze względu na trudności techniczne badań na ludziach, u człowieka do chwili obecnej zdołano jedynie wykazać istnienie okołodobowego rytmu przepływu cieczy wodnistej. Pomiar przepływu cieczy wodnistej wykazały, że w nocy podczas snu dochodzi do zmniejszenia jej wytwarzania o oko-

ło 45% [15, 16]. Przeprowadzono również badania stężenia melatoniny w cieczy wodnistej oka człowieka. Wyniki tych badań pokazały, że stężenie melatoniny jest małe w dzień, w odróżnieniu od stężenia serotoniny i 6-hydroksymelatoniny (jeden z metabolitów melatoniny), w nocy wzrasta [17]. Ponieważ melatonina i jej dwa metabolity są uważane za inhibitory syntezy prostaglandyn w mózgu, istnieją hipotezy, że hormon ten i jego metabolity mogą hamować syntezę endogennych prostaglandyn, odpowiedzialnych za wydalanie cieczy wodnistej drogą nadtwardówkową. Może to być przyczyną trudności w odpływie cieczy wodnistej i powodować obserwowane w nocy zwiększenie się jej stężenia [17].

Mimo przeprowadzenia wielu badań nie udało się dotąd dowieść występowania okołodobowego rytmu ciśnienia wewnątrzgałkowego u człowieka. Ostatnie badania jednak przeprowadzone na zdrowych ochotnikach podczas snu wskazują, że ciśnienie wewnątrzgałkowe w nocy jest większe niż ciśnienie występujące podczas dnia. Szczyt nocnej zwyżki ciśnienia przypada między godziną 3:00 a 4:00 rano i wynosi on średnio 6 mm Hg. [18–22]. Ciśnienie wewnątrzgałkowe w pierwszych 30 min. po zaśnięciu gwałtownie rośnie o około 3,3 mm Hg [23, 24], następnie podczas dalszych godzin snu następuje już stały, powolny wzrost ciśnienia, aż do osiągnięcia swojego maksimum około godz. 3:00–4:00 rano. W chwili przebudzenia ciśnienie wewnątrzgałkowe maleje i stabilizuje się po około 7 min [23].

U osób starszych, u których przeciętne wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego wynoszą 15–20 mm Hg, zaobserwowano bardziej znaczący wzrost w nocy. Nie dotyczy to jednak pacjentów, u których średnie wartości ciśnienia przewyższają 20 mm Hg oraz pacjentów z jaskrą. Wzrost ciśnienia w nocy jest mniejszy w przypadku, gdy badanych podczas snu podda się działaniu intensywnego światła [25]. U pacjentów z jaskrą dochodzi do odwrócenia okołodobowego rytmu ciśnienia wewnątrzgałkowego. Szczyt wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego jest przesunięty o około 8 godzin i przypada na godziny popołudniowe [26]. Jest to istotny czynnik, jaki należy uwzględnić w badaniach nad patogenezą jaskry oraz podczas podejmowanych decyzji terapeutycznych [27–31].

Mechanizmy regulacji okołodobowej ciśnienia wewnątrzgałkowego nie są do końca poznane. Przypuszcza się jednak, że dwa najważniejsze z nich są związane z aktywacją układu adrenergicznego i jądra nadwzrokowego. Pierwszy z nich, mechanizm adrenergiczny, odgrywa dominującą rolę u zwierząt, np. królika. U człowieka rola pobudzenia układu sympatycznego nie wydaje się dominująca w procesie regulacji rytmu ciśnienia

wewnątrzgałkowego. Można więc przypuszczać, że w nocy nie następuje zwiększenie czynności sympatycznej oka [32]. O drugorzędnej roli tego mechanizmu może świadczyć też fakt, iż u pacjentów z zespołem Claude-Bernard-Hornera rytm okołodobowy krążenia cieczy wodnistej nie zostaje zahamowany [33]. Mimo że niektórzy autorzy przypuszczają, że katecholaminy osoczowe mogą wpływać na dobowe zmiany przepływu cieczy wodnistej, nie dostrzega się wyraźnych nieprawidłowości rytmu jej przepływu w przypadku braku nadnerczy. W okołodobowej regulacji ciśnienia wewnątrzgałkowego biorą również udział jądro nadwzrokowe (SCN) oraz szyszynka. Badania przeprowadzone na królikach polegające na obustronnym zniszczeniu SCN pokazały, że ciśnienie wewnątrzgałkowe znacznie spada w ciągu dwóch pierwszych tygodni, a następnie osiąga wartości prawidłowe w 6.–10. tygodniu. Ponieważ SCN ma połączenie z siatkówką za pomocą drogi siatkówkowo-podwzgórzowej oraz z szyszynką za pomocą drogi wielosynaptycznej, można przypuszczać, że ekspozycja świetlna wpływa na synchronizację rytmów. Dzieje się to przez zahamowanie pobudzenia czynności adrenergicznej szyszynki i syntezy melatoniny. U królików ekspozycja świetlna w fazie nocnej prowadzi do zaniku okołodobowego rytmu ciśnienia wewnątrzgałkowego. Ze względu na trudności techniczne w prowadzeniu badań na ludziach ich wyniki pozostają sprzeczne.

Rola SCN jako endogennego oscylatora, regulującego okołodobowe ciśnienie wewnątrzgałkowe, nie jest sprzeczna z poznaną już rolą czynności sympatycznej. Istnieje hipoteza, która mówi o istnieniu pętli neuronalnej między SCN, drogami współczulnymi i okiem [14, 34]. W istocie między SCN

a współczulnym zwojem szyjnym górnym występują wielosynaptyczne projekcje, mające na celu uwalnianie noradrenaliny do określonych narządów (szyszynki, oka). SCN jednocześnie kontroluje jądro Westphala-Edingera [35], od którego również odchodzą włókna do zwoju szyjnego górnego. Stąd też nasuwa się wniosek, że czynność sympatyczna, mająca na celu uwolnienie katecholamin w komorze przedniej oka, podlega odgórnej kontroli wewnętrznego zegara biologicznego (SCN).

Spośród innych rytmów okołodobowych w oku są znane – chociaż nie do końca jeszcze udowodnione – okołodobowe wahania grubości rogówki polegające na nocnym zwiększeniu grubości rogówki o 3–5% [36, 37]. Ważny z punktu widzenia terapeutycznego jest opisany rytm dnia i nocy dla absorpcji miejscowej  $\beta$ -blokerów oraz dla przenikalności rogówki, która zwiększa się o północy [14, 38].

## Podsumowanie

Oko jest kluczowym elementem systemu okołodobowego, ponieważ jest jedynym wejściem neurosensorycznym dla tego systemu. W siatkówce istnieją dwie odrębne sieci neuronalne: pierwsza z nich umożliwia percepcję wzrokową, a druga wykazuje wrażliwość na zmiany natężenia światła. Dotychczas niewiele wiadomo na temat ubytków drogi siatkówkowo-podwzgórzowej u pacjentów chorych na retinopatie i neuropatie. U pacjentów chorych na jaskrę następuje odwrócenie okołodobowego rytmu ciśnienia wewnątrzgałkowego. Czynnikiem ten należy uwzględnić w badaniach nad patogenezą jaskry oraz podczas podejmowanych decyzji terapeutycznych.

## Piśmiennictwo

- [1] **Murphy PJ, Campbell SS:** Physiology of the circadian system in animals and humans. *J Clin Neurophysiol* 1996, 13, 2–16.
- [2] **Peirson S, Foster RG:** Melanopsin: another way of signaling light. *Neuron* 2006 Feb, 331–339.
- [3] **Hannibal J:** Regulation of melanopsin expression. *Chronobiol Int* 2006, 23, 159–166.
- [4] **Ross RD:** Is perception of light useful to the blind patient? *Arch Ophthalmol* 1998, 116, 236–238.
- [5] **Chiquet C, Dkhissi-Benyahya O, Cooper HM:** Is the study of blind patients useful for understanding light perception? *Arch Ophthalmol* 1999, 117, 848.
- [6] **Lockley SW, Skene DJ, Tabandeh H, Bird AC, Defrance R, Arendt J:** Relationship between napping and melatonin in the blind. *J Biol Rhythms* 1997, 12, 16–25.
- [7] **Tabandeh H, Lockley SW, Buttery R, Skene DJ, Defrance R, Arendt J et al.:** Disturbance of sleep in blindness. *Am J Ophthalmol* 1998, 126, 707–712.
- [8] **Quay WB:** Retinal and pineal hydroxyindole-o-methyl transferase activity in vertebrates. *Life Sci* 1965, 4, 983–991.
- [9] **Hamm HE, Menaker M:** Retinal rhythms in chicks: circadian variation in melatonin and serotonin N-acetyltransferase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980, 77, 4998–5002.
- [10] **Pierce ME, Besharse JC:** Melatonin and dopamine interactions in the regulation of rhythmic photoreceptor metabolism. In: *Pineal and retinal relationship*. Eds.: O'Brien PJ, Klein D, 1986, 219–237.
- [11] **Reppert SM, Sagar SM:** Characterization of the day-night variation of retinal melatonin content in the chick. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983, 24, 294–300.
- [12] **Dubocovich ML:** Melatonin is a potent modulator of dopamine release in the retina. *Nature* 1983, 306, 782–784.
- [13] **Bubenik GA, Purtil RA:** The role of melatonin and dopamine in retinal physiology. *Can J Physiol Pharmacol* 1980, 58, 1457–1462.

- [14] **Chiou GC, Aimoto T, Chiou LY:** Melatonergic involvement in diurnal changes of intraocular pressure in rabbit eyes. *Ophthalmic Res* 1985,17, 373–378.
- [15] **Reiss GR, Lee DA, Topper JE, Brubaker RF:** Aqueous humor flow during sleep. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984, 25, 776–778.
- [16] **Brubaker RF:** Flow of aqueous humor in humans [The Friedenwald Lecture]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991, 32, 3145–3166.
- [17] **Martin XD, Malina HZ, Brennan MC, Hendrickson PH, Lichter PR:** The ciliary body – the third organ found to synthesize indoleamines in humans. *Eur J Ophthalmol* 1992, 2, 67–72.
- [18] **Buguet A, Py P, Romanet JP:** 24-hour (nyctohemeral) and sleep-related variations of intraocular pressure in healthy white individuals. *Am J Ophthalmol* 1994, 117, 342–347.
- [19] **Frampton P, Rin DD, Brown B:** Diurnal variation of intraocular pressure and the overriding effects of sleep. *Am J Optom Physiol Optics* 1987, 64, 54–61.
- [20] **Birchley A, Mudie P, Brown B:** IOP elevation in different phases of sleep. *Clinic Exp Opt* 1990, 73, 93–96.
- [21] **Wildsoet C, Brown B, Swann PG:** Darkness and sleep as contributing factors to diurnal variation in intraocular pressure. *Glaucoma* 1990, 12, 140–147.
- [22] **Liu JH, Kripke DE, Twa MD, Hoffman RE, Mansberger SL, Rex KM et al.:** Twenty-four-hour pattern of intraocular pressure in the aging population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999, 40, 2912–2917.
- [23] **Brown B, Burton P, Mann S, Parisi A:** Fluctuations in intra-ocular pressure with sleep: II. Time course of IOP decrease after waking from sleep. *Ophthalmic Physiol Opt* 1988, 8, 249–252.
- [24] **Brown B, Morris P, Muller C, Brady A, Swann PG:** Fluctuations in intra-ocular pressure with sleep: I. Time course of IOP increase after the onset of sleep. *Ophthalmic Physiol Opt* 1988, 8, 246–248.
- [25] **Wildsoet C, Eyeson-Annan M, Brown B, Swann PG, Fletcher T:** Investigation of parameters influencing intraocular pressure increases during sleep. *Ophthalmic Physiol Opt* 1993, 13, 357–365.
- [26] **Noël C, Kabo AM, Romanet JP, Montmayeur A, Buguet A:** Twenty-four-hour time course of intraocular pressure in healthy and glaucomatous Africans: relation to sleep patterns. *Ophthalmology* 2001, 108, 139–144.
- [27] **Racz P, Ruzsonyi MR, Nagy ZT, Gaygi Z, Bito LZ:** Around-the-clock intraocular pressure reduction with once-daily application of latanoprost by itself or in combination with timolol. *Arch Ophthalmol* 1996, 114, 268–273.
- [28] **Mishima HK, Kiuchi Y, Takamatsu M, Racz P, Bito LZ:** Circadian intraocular pressure management with latanoprost: diurnal and nocturnal intraocular pressure reduction and increased uveoscleral outflow. *Surv Ophthalmol* 1997, 41 Suppl 2, S139–144
- [29] **Konstas AG, Maltezos AC, Gandi S, Hudgins AC, Stewart WC:** Comparison of 24-hour intraocular pressure reduction with two dosing regimens of latanoprost and timolol maleate in patients with primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1999,128, 15–20.
- [30] **Krag S, Andersen HB, Sorensen T:** Circadian intraocular pressure variation with beta-blockers. *Acta Ophthalmol Scand* 1999, 77, 500–503.
- [31] **Orzalesi N, Rossetti L, Invernizzi T, Bottoli A, Autelitano A:** Effect of timolol, latanoprost, and dorzolamide on circadian IOP in glaucoma or ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000, 41, 2566–2573.
- [32] **Loving RT, Kripke DE, Glazner LK:** Circadian rhythms in the human pupil and eyelid. *Am J Physiol* 1996, 271 (2 Pt 2), R320–324.
- [33] **Larson RS, Brubaker RF:** Isoproterenol stimulates aqueous flow in humans with Horner's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988, 29, 621–625.
- [34] **Rohde BH, McLaughlin MA, Chiou LY:** Existence and role of endogenous ocular melatonin. *J Ocul Pharmacol* 1985, 1, 235–243.
- [35] **Rohde BH, Li BH, Chiou GC:** Effects of melatonin and haloperidol given via vortex vein on the intraocular pressure. *Ophthalmic Res* 1993, 25, 10–15.
- [36] **Kiely PM, Carney LG, Smith G:** Diurnal variations of corneal topography and thickness. *Am J Optom Physiol Opt* 1982, 59, 976–982.
- [37] **Harper CL, Boulton ME, Bennett D, Marcyniuk B, Jarvis-Evans JH, Tullo AB et al.:** Diurnal variations in human corneal thickness. *Br J Ophthalmol* 1996, 80, 1068–1072.
- [38] **Lee VH, Yamahara H, Gurny R, Sintzel MB, Martenet M, Gex-Fabry M et al.:** Basis for dosing time-dependent changes in the ocular and systemic absorption of topically applied timolol. *J Ocul Pharmacol Ther* 1996, 12, 103–113.

### Adres do korespondencji:

Patrycja Kasprzak-Smolarek  
ul. Litewska 10/68  
51-354 Wrocław  
tel.: 880 260 130  
e-mail: sebany@interna.pl

Conflict of interest: None declared

Praca wpłynęła do Redakcji: 24.01.2006 r.  
Po recenzji: 6.06.2006 r.  
Zaakceptowano do druku: 12.07.2006 r.

Received: 24.01.2006  
Revised: 6.06.2006  
Accepted: 12.07.2006