

W dniach 27-29 kwietnia 2000 r. odbędzie się we Wrocławiu II Sympozjum Sekcji Jaskry PTO, mające charakter międzynarodowy.

Tematyka Sympozjum:

1. Diagnostyka jaskry i monitorowanie jej przebiegu.
2. Postępy farmakologicznego leczenia jaskry.
3. Postępy w leczeniu jaskry chirurgicznym i laserowym.
4. Strategia postępowania w jaskrze – epidemiologia, czynniki ryzyka, jakość życia.

Organizacja Sympozjum przewiduje cztery sesje plenarne obejmujące ww. tematy. Będą się one składały z referatów programowych, powierzonych specjalistom krajowym i zagranicznym.

Zaproszenie do wygłoszenia zaproponowanych przez organizatorów referatów przyjęło 15 światowej sławy glaukologów z USA, Kanady i Europy. Równolegle będą organizowane Sesje Referatowe, Plakatowe i Filmowe.

Przewidywane są nagrody za najlepszy plakat i za najlepszy film dla autorów poniżej 35. r.ż.

W ramach Sympozjum zostaną zorganizowane 1-godzinne, odpłatne GLAUCO COURSES w języku angielskim, prowadzone przez ekspertów zagranicznych.

Dalsze informacje i materiały zgłoszeniowe będą przesyłane pocztą wyłącznie tym osobom, które zgłosiły wcześniej chęć udziału w Sympozjum przy okazji opłacania składek członkowskich SJ PTO za rok 1998 bądź w najbliższym czasie zgłoszą pisemnie informacje o chęci udziału w nim – wraz ze swoim adresem – do organizatora Sympozjum, którym jest:

SEKCJA JASKRY PTO

**Katedra i Klinika Okulistyki AM
ul. Chalubińskiego 2a, 50-368 Wrocław**

Konto: **Sekcja Jaskry PTO**
PKO BP IV O/Wrocław 10205255-428165-270-1

Przewodnicząca
Komitetu Organizacyjnego
Prof. dr hab. Maria Hanna Nizankowska

Przeszczep błony owodniowej w celu rekonstrukcji powierzchni gałki ocznej Amniotic membrane transplantation (AMT) for ocular surface reconstruction

Jolanta Markuszewska, Patrycja Krzyżanowska

Abstract: The authors present current opinions about the possibility of amniotic membrane transplantation for ocular surface treatment in patients with ulceration and thermal burns, Stevens-Johnson syndrome, ocular cicatricial pemphigoid, persistent epithelial defects with ulceration and large conjunctival defects. Amniotic membrane facilitates migration of epithelial cells, promotes their differentiation, prevents epithelial apoptosis, does not provoke neovascularization and a typical host-versus-graft rejection. Amniotic membrane transplantation is an advance in techniques for managing ocular surface reconstruction revolutionizing corneal disease treatment.

Słowa kluczowe: przeszczep błony owodniowej, nieogający się ubytek nabłonka rogówki z wrzodem, oparzenie chemiczne/termiczne, zespół Stevensa-Johnsona, oczny bliznowaciejący pemfigoid, duże ubytki spojówki, skrzydlik, niedobór rąbkowych komórek pnia

Key words: amniotic membrane transplantation, persistent epithelial defect with ulceration, chemical/thermal burn, Stevens-Johnson syndrome, ocular cicatricial pemphigoid, large conjunctival defects, pterygium, limbal stem cell deficiency

Budowa i funkcja błony owodniowej

Rzeczywistość błony owodniowej zaczyna się bardzo wcześnie, już w pierwszym tygodniu życia zarodkowego. W początkowym stadium rozwoju błona owodniowa składa się jedynie z nabłonka i pozazarodkowej tkanki łącznej. Nabłonek spełnia rolę strefy aktywnie łączącej środowisko płynu owodniowego z pozostałymi elementami błon płodowych, o czym świadczy układ jego komórek, które chociaż są ze sobą silnie szczepione desmosomami, w miejscach styku wypustek cytoplazmatycznych tworzą zawity labirynt przestrzeni międzykomórkowej (28). Jedynym tworem morfologicznie ciągłym jest

blaszka podstawna, na której opierają się komórki nabłonka.

Tkanka łączna, znajdująca się pod nabłonkiem o bezzorganizowanej strukturze, zbudowana jest z luźno rozrzuconych włókien kolagenowych i cienkich włókienek, miejscami układających się w pęczki. Włókna łącznotkankowe pozwalają, przy wzmożonym napięciu błon płodowych, na ich stopniowe spłaszczanie się i zwiększanie powierzchni. Możliwość przesuwania rusztowania łącznotkankowego i ustawiania włókien pod różnym kątem zapewnia błonie owodniowej dużą rozciągliwość, mimo iż nie ma ona włókien elastycznych.

Obserwacje doświadczalne i kliniczne dowodzą, że w przeciwieństwie do kosmówki owodnia nie indukuje nowego unaczynienia, migracji komórek gospodarza i w rezultacie typowej immunologicznej reakcji gospodarza przeciw przeszczepowi (host-versus-graft rejection) (28).

W badaniach dotyczących produkcji cytokin przeprowadzonych na hodowli fragmentów owodni wykaza-

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

Adres do korespondencji (Reprint requests to)
Dr med. Jolanta Markuszewska
Katedra i Klinika Okulistyki AM
ul. Chalubińskiego 2a
50-368 Wrocław

no obecność heterogennej grupy interferonów – różniących się masą cząsteczkową i strukturą antygenową, TNF (czynnika nekrotyzującego nowotwory) oraz IL-6 (interleukiny 6) (18, 19).

Duc-Goiran i wsp. (7) zidentyfikowali pięć rodzajów interferonów (IFN), produkowanych przez komórki owodni poddane indukcji wirusem *Sendai*. Był to interferon typu α (15-17 kDa), interferon typu β (21-22 kDa) oraz trzy rodzaje interferonów o mieszanej strukturze antygenowej α/β i różnych masach cząsteczkowych (26, 43 i 80 kDa). Jak wykazano, komórki łożyska ludzkiego uwalniają też samoistnie interferony, głównie IFN- β , w mniejszych ilościach IFN- α (2). Interferony α i β , znane powszechnie jako cytokiny o działaniu przeciwwirusowym i przeciwnowotworowym, charakteryzują się również silnym działaniem antyproliferacyjnym i znacznym wpływem na procesy różnicowania się komórek. Z tego względu ilość interferonu produkowana w łożysku ludzkim i ekspresja jego aktywności jest precyzyjnie kontrolowana przy udziale czynników hamujących, czego przykładem jest wyizolowany z ludzkich błon – owodni i kosmówki – inhibitor działania interferonu, tzw. TAI (*tissue antagonist of interferon* – tkankowy antagonist interferonu) (3). Czynniki nekrotyzujące nowotwory (TNF) jest znany mediator mediating procesów zapalnych i odpornościowych, współdziałającym synergistycznie z IFN, zaangażowanym w procesy regulacji wzrostu i rozwoju łożyska oraz prawdopodobnie płodu (3). Jedną z aktywności TNF- α jest działanie immunosupresyjne (10).

W badaniach prowadzonych na błonie owodniowej płodowej wykazano obecność kolagenu nie występującego w tkankach osób dorosłych, który różni się zarówno układem aminokwasów, jak i budową peptydów. Znaczenie fizjologiczne nie zostało jeszcze w pełni określone, ale być może ma to wpływ na immunogenność błony owodniowej (28).

Zastosowanie błony owodniowej

W 1910 r. Davis jako pierwszy zrelacjonował użycie błon płodowych w przeszczepie skóry. Błona owodniowa była później wielokrotnie wykorzystywana w leczeniu owrzodzeń kończyn dolnych, w zespole Stevensa-Johnsona, jako opatrunek biologiczny na poparzone i owrzodzone powierzchnie skóry (26, 27). W 1940 r. DeRoth (6) zastosował błonę owodniową do rekonstrukcji ubytków spojówki.

Obecnie w centrum rozważań znalazły się właściwości biologiczne błony owodniowej jako błony podstawnej, a nie jak w latach 40., jej cechy fizyczne jako materiału stosowanego do uzupełniania ubytków. Na podstawie różnorodnych prób hodowli komórek autorzy stwierdzili, że błona podstawna ma decydujące znaczenie dla rosnącego na niej nabłonka. Stosując przeciwciała monoklonalne do oznaczenia markerów nabłonka i składników zrębu, Kim i Tseng (12) wykazali, że przez zastosowanie odpowiedniej błony podstawnej nabłonek spojówki przekształca się w nabłonek rogówki. Powodzenie rekonstrukcji powierzchni rogówki wiąże się z przywróceniem rogówkopochodnego fenotypu komórek nabłonka i właściwym zabezpieczeniem błony owodniowej, podczas gdy niepowodzenie jest spowodowane zach-

waniem fenotypu nabłonka spojówki oraz rozkładem błony owodniowej lub pokryciem jej włóknikowo-naczyniowym podścieliskiem gospodarza.

Użyta do rekonstrukcji powierzchni gałki ocznej błona owodniowa jako błona podstawna wspomaga różnicowanie i proliferację nabłonka rogówki (14, 22), ułatwia migrację komórek nabłonka i zapobiega ich apoptozie (16). Ma ona również cechy, które czynią ją odpowiednim materiałem biologicznym do przeszczepu:

- jest bogata w komponenty występujące w błonie podstawnej, takie jak laminina i kolagen IV i V typu,
- wykazuje właściwości antywłóknikowe i antyadhezyjne,
- nie jest immunogenna,
- wykazuje właściwości bakteriostatyczne (25).

Jako materiał wykorzystane mogą być tylko błony owodniowe uzyskane na drodze cesarskiego cięcia. Identyfikacja jak w przypadku pobierania przeszczepów rogówki, konieczne jest wykluczenie u dawców chorób zakaźnych, szczególnie *hepatitis B, C* i HIV.

Wskazania do przeszczepu błony owodniowej (amniotic membrane transplantation – AMT)

Niegojący się ubytek nabłonka rogówki z wrzodem

Istotnym warunkiem prawidłowego funkcjonowania narządu wzroku jest zachowanie integralności powierzchni oka. Funkcja ta istotnie zależy od normalnego procesu odżywiania komórek nabłonka rogówki i spojówki. W przypadku zaburzeń proliferacji i różnicowania tych komórek, dochodzi do patologicznych przeobrażeń struktury tkanki, czego przykładem jest przetrwały ubytek nabłonka rogówki z głębokim, postępującym owrzodzeniem. Ubytek nabłonka rogówki jest spowodowany złamaniem się bariery komórek nabłonka, wywołanym przez różne czynniki: infekcję, nadmierne rogowacenie spojówek, uraz czy środki chemiczne. Często towarzyszy mu rozległy odczyn zapalny i nieprawidłowe gojenie.

Leczenie przetrwałych ubytków nabłonka i zaburzeń procesu gojenia się ran rogówki konwencjonalnymi metodami jest często niewystarczające, dlatego wskazana jest interwencja chirurgiczna: resekcja spojówki, keratoplastyka warstwowa czy drażąca, a w przypadkach o niskim potencjale wzrokowym zastosowanie płatów spojówki lub zeszcycie powiek (20).

Kim i Tseng (11) opublikowali wyniki przeszczepu błony owodniowej królikom, u których eksperymentalnie powierzchnia rogówki i rąbek zostały całkowicie zniszczone, prowadząc do stanu niedoboru rąbkowych komórek pnia. W 40% przypadków udało im się przywrócić fenotyp nabłonka rogówki i jej przejrzystość.

Korzystając z tych doświadczeń, Lee i Tseng (16) przeprowadzili transplantację błony owodniowej u 11 pacjentów w 11 oczach z wrzodem rogówki wywołanym ciężką infekcją bakteryjną, neurotroficzną keratopatią, nawracającą erozją rogówki wywołaną keratopatią pęcherzową czy bliznowaciejącym zapaleniem rogówki i spojówek. W wyniku przeszczepu doszło do szybkiego wynabłonkowania, w ciągu 3,9 \pm 2,3 tygodnia po operacji, bez objawów zadrażnienia rogówki i na-

wrotu zmian w okresie 9,0 \pm 5,9 miesiąca obserwacji oraz bez konieczności stosowania dodatkowych zabiegów operacyjnych, jak np. keratoplastyka drażąca. Intrygujący wydaje się być fakt, że u dwóch pacjentów błona owodniowa osiągnęła stopniową przejrzystość kilka miesięcy po transplantacji. Podobne wyniki uzyskano w eksperymencie prowadzonym na królikach oraz w rekonstrukcji powierzchni rogówki z jednoczesnym allogenicznym przeszczepem rąbka u pacjentów z ocznym, bliznowaciejącym pemfigoidem i zespołem Stevensa-Johnsona (29). Stwarza to szansę na wykorzystanie owodni w celu przywrócenia widzenia. U czterech innych pacjentów wynabłonkowanie pojawiło się mimo rozpuszczenia się błony owodniowej. Konieczne są zatem dalsze badania dokładnie definiujące mechanizm działania błony owodniowej.

Rekonstrukcja powierzchni gałki ocznej u pacjentów po oparzeniach chemicznych i termicznych

Kolejnym wskazaniem do przeszczepu błony owodniowej jest rekonstrukcja powierzchni gałki ocznej u pacjentów po oparzeniach chemicznych i termicznych. Oparzeniem często towarzyszy zniszczenie tkanki rąbka rogówki oraz rąbkowych komórek pnia, które są odpowiedzialne za regenerację prawidłowego nabłonka rogówki. Ich niedobór po oparzeniu uniemożliwia proces prawidłowego gojenia się erozji przez pokrycie nabłonkiem typu rogówkowego. Towarzyszy temu zmętnienie zrębu rogówki, wrastanie powierzchniowych i głębokich naczyń oraz narastanie na rogówkę nabłonka typu spojówkowego (17). Rekonstrukcja komórek rąbka jest możliwa dzięki autogenicznemu lub allogenicznemu przeszczepowi tych komórek. Oparzenia rozległego obszaru spojówki są często oporne na leczenie. W wyniku zniszczenia komórek spojówki następuje niedobór mucyny i przetrwały podspojówkowy stan zapalny, co w efekcie daje suche oko i podspojówkowe zwłóknienie tkanki. Na tym etapie potrzebna jest nie tylko rekonstrukcja komórek rąbka, ale także spojówki (8).

Shimazaki i wsp. (26) dokonali przeszczepu błony owodniowej pacjentom z oparzeniami chemicznymi i termicznymi z jednoczesnym przeszczepem rąbkowych komórek pnia. Błona owodniowa nasiliła proces prawidłowego wynabłonkowania spojówki, chroniąc jednocześnie przed rozległym, podspojówkowym zwłóknieniem tkanki. W badaniach histochemicznych wykazano obecność kolagenu typu IV w błonie podstawnej spojówki, a nie rogówki. Shimazaki i wsp. (26) wysunęli tezę, że kolagen obecny w błonie owodniowej jest substratem procesu wynabłonkowania spojówki, a sam mechanizm funkcjonowania przeszczepu różni się od przeszczepu błony śluzowej policzkowej czy nosowej. Błona owodniowa, pokryta przez spojówkę, staje się nie do odróżnienia od tkanki podspojówkowej, podczas gdy komórki nabłonka uprzednio wymienionych błon przeżywiają i funkcjonują jako substytut nabłonka powierzchni gałki ocznej.

Mechanizm supresji przez owodnię podspojówkowego włóknienia nie został do końca poznany. Błona owodniowa tworzy ciągłą warstwę kolagenu na twar-dówce, która może funkcjonować jako mechaniczna

bariera dla formowania się włóknika. Poza tym komórki nabłonka owodni produkują czynniki wzrostu: podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów (*basic fibroblast growth factor* – bFGF) oraz przekształcający czynnik wzrostu β (*transforming growth factor β* – TGF- β), które mogą modulować proliferację i różnicowanie fibroblastów zrębu (26).

Bednarz i wsp. (1) wykazali ekspresję genów kodujących bFGF i TGF- β 1 na komórkach śródbłonka ludzkiej rogówki oraz na fibroblastach zrębu. Wskazali również na pozytywny wpływ egzogenego bFGF na ekspresję genu kodującego naczyniowy czynnik wzrostu śródbłonka (*vascular endothelial growth factor* – VEGF). Obecność genu kodującego VEGF w komórkach śródbłonka ludzkiej rogówki została stwierdzona po raz pierwszy i być może odgrywa on rolę w różnicowaniu się komórek śródbłonka rogówki.

David i wsp. (5) potwierdzili korzystne działanie podstawowego czynnika wzrostu fibroblastów (bFGF) na przyspieszenie procesu gojenia się nabłonka rogówki, a Choi i wsp. (4) opublikowali wyniki zastosowania błony owodniowej w gojeniu ran rogówki u królików. W 17 oczach całą rogówkę przykryto błoną owodniową, którą pozostawiono na 48 godzin. Błona owodniowa zmniejszyła proliferację fibroblastów zrębu i przyngmlenie rogówki, prawdopodobnie przez znaczną redukcję nacieku komórek zapalnych zrębu.

Jednocześnie wykonany przez Shimazakiego i wsp. (26) autogeniczny przeszczep rąbkowych komórek pnia umożliwił odtworzenie rezerwy proliferacyjnej komórek pnia oraz bariery oddzielającej nabłonek rogówki od spojówki, warunkując regenerację prawidłowego nabłonka rogówki.

Rekonstrukcja dużych ubytków spojówki

Konieczność rekonstrukcji spojówki gałkowej może wystąpić nie tylko po oparzeniu powierzchni gałki ocznej, ale także po jej chirurgicznym usunięciu, spowodowanym guzem, bliznami czy symblepharonem. Aby uniknąć potencjalnych powikłań po tym zabiegu, takich jak ograniczenie ruchomości gałki lub zniekształcenie jej wyglądu, stosowano autogeniczne przeszczepy z wykorzystaniem spojówki lub błony śluzowej jamy ustnej (24). Zachęcenie wcześniejszymi wynikami transplantacji błony owodniowej do rogówek królików, u pacjentów z wrzodem rogówki, z zespołem Stevensa-Johnsona i ocznym bliznowaciejącym pemfigoidem, i Tseng i wsp. (24) przeprowadzili rekonstrukcję ubytków spojówki, spowodowanych usunięciem guzów (rąbkowej i spojówkowej nabytej melanozy, czerniaka rogówki i rąbka, śródnabłonkowego nowotworu spojówki), zniekształcających blizn czy symblepharonu przy użyciu błony owodniowej. W grupie 15 pacjentów (16 oczu) rekonstrukcja udała się w dziewięciu przypadkach (10 oczu). Trzeba zaznaczyć, że u wszystkich dziewięciu pacjentów przyległa do zmiany spojówka była względnie niezmieniona. Do pełnego wynabłonkowania doszło w ciągu 3 tygodni, niezależnie od rozmiaru ubytku. Uzyskano powierzchnię spojówki niezadrażnioną, bez cech stanu zapalnego czy erozji, a cytologia impresyjna potwierdziła przywrócenie fenotypu nabłonka o gęstości większej niż w grupie kontrolnej.

Scheffer i wsp. (24) potwierdzają, że błona owodniowa ułatwia migrację i różnicowanie komórek nabłonka i zapobiega ich apoptozie. Wskazują również na zastosowanie przeszczepu błony owodniowej jako alternatywy w rekonstrukcji dużych zmian powierzchni spojówki lub umiejscowionych w strefie międzypowiekowej. Powodzenie zabiegu operacyjnego znacznie się zwiększa, gdy spojówki otaczające zmianę są prawidłowe oraz nie występuje niedobór rąbkowych komórek pnia.

Zespół Stevensa-Johnsona i oczny bliznowaciejący pemfigoid

Oczny pemfigoid bliznowaciejący i zespół Stevensa-Johnsona są chorobami o ciężkim przebiegu, dotyczącymi błon śluzowych i skóry, w następstwie których dochodzi do powstania suchego oka, zwłóknienia i rogowacenia spojówek, keratopatii, symblepharonu, nawracających zakażeń bakteryjnych, owrzodzenia, neowaskularyzacji, a w konsekwencji utraty widzenia. Leczenie farmakologiczne obejmuje terapię steroidową stosowaną miejscowo i ogólnie, a zaawansowane stadium choroby jest wskazaniem do leczenia chirurgicznego.

Suche oko o zaostrowym przebiegu jest przeciwskazaniem do keratoplastyki drażącej. Przetwarty proces zapalny często prowadzi do zniszczenia komórek zrębu rogówki, co powoduje zastąpienie nabłonka rogówkowego nabłonkiem spojówkowym (13, 29). Keratoplastyka drażąca nie zapewnia w tych przypadkach prawidłowej odbudowy nabłonka rogówki, dostarcza bowiem jedynie tzw. komórek przejściowych (*transient amplifying cells*), nie zaś komórek pnia rogówki (*corneal stem cells*) (15, 29). Komórki pnia, o niskim stopniu zróżnicowania i wyjątkowej zdolności proliferacji, dają początek komórkom przejściowym, o ograniczonej zdolności mitotycznej, które migrują od obwodu w kierunku centrum rogówki, ulegają ostatecznemu zróżnicowaniu i uzupełniają defekt nabłonka (17, 29).

W oczach niewidzących z zaawansowanym rogowacieniem postępowaniem z wyboru jest keratoproteza. Tsubota i wsp. (29) zaproponowali alternatywne leczenie, obejmujące przeszczep błony owodniowej, allogeniczny przeszczep rąbkowych komórek pnia oraz częściowe zeszczenie powiek. Terapii poddano 11 pacjentów (14 oczu), z których siedmiu cierpiało na bliznowaciejący pemfigoid, zaś czterech na zespół Stevensa-Johnsona. W postępowaniu przedoperacyjnym stosowano miejscowo i ogólnie kortykosteroidy (przez około 2 miesiące przed operacją), sztuczne łzy bez konserwantów, soczewki ochronne oraz tetracykliny ogólnie i miejscowo w przypadku zapalenia gruczołów tarczkowych. Zabieg operacyjny obejmował usunięcie zapalnie zmienionego nabłonka i tkanki bliznowatej, transplantację błony owodniowej i rąbkowych komórek pnia oraz częściowe zeszczenie powiek w celu ochrony rogówki przed wysychaniem i nieprawidłowo rosnącymi rzęsami. Jeśli było to konieczne, wykonano keratoplastykę warstwową lub drażącą z rekonstrukcją przedniego odcinka oka lub bez niej, usunięcie zaćmy i wszczepienie soczewki. Postępowanie pooperacyjne wymagało zastosowania miejscowej i ogólnej terapii immunosupresyjnej kortykosteroidami i cyklosporyną, też otrzyma-

nych z surowicy pacjenta, sztucznych łez bez konserwantów oraz ochronnych soczewek.

W 12 oczach (86% przypadków) udało się zrekonstruować powierzchnię gałki ocznej i uzyskać znaczącą poprawę ostrości wzroku. Chociaż okres obserwacji był krótki i względnie niewielu pacjentów było objętych badaniem, takie podejście do zagadnienia wydaje się stwarzać alternatywę dla keratoprotezy w leczeniu ciężkiego, bliznowaciejącego zapalenia spojówek i rogówki z suchym okiem.

Leczenie skrzydlika

Skrzydlik jest włóknisto-naczyniową zmianą, spowodowaną prawdopodobnie reakcją na czynniki klimatyczne, przewlekły stan zapalny, mikrourazy czy ekspozycją na słońce (21). Leczenie chirurgiczne wskazane jest ze względów kosmetycznych lub w razie narastania zmiany na rogówkę. Dużym problemem terapeutycznym są częste nawroty skrzydlika (9).

Prabhasawat i wsp. (21) przedstawili wyniki swoich badań, porównując zastosowanie przeszczepów spojówki oraz błony owodniowej w leczeniu pierwotnego i nawracającego skrzydlika. Wykazali, że autogeniczny przeszczep spojówki powoduje mniej nawrotów (4,9% przypadków) w porównaniu z transplantacją owodni (14,8% przypadków), zarówno w przypadkach usuwania zmian pierwotnych, jak i nawracających. Wskazali jednak na niski odsetek nawrotów przy stosowaniu błony owodniowej w porównaniu do prostego wycięcia podspojówkowej tkanki włóknistej z pokryciem ubytku otaczającą spojówką, które powoduje nawrót zmiany w 45% przypadków. Zwążywszy na unikalne cechy błony owodniowej, która ułatwia migrację i różnicowanie komórek nabłonka i zapobiega ich apoptozie oraz nasila przyleganie komórek podstawnych nabłonka, przeszczep błony owodniowej powinien stanowić alternatywny zabieg chirurgiczny, szczególnie w przypadkach o rozległym i zaawansowanym zajęciu spojówki (np. dwie głowy skrzydlika – od nosa i od skroni) lub połączonych z wystąpieniem symblepharonu.

Shimazaki i wsp. (27) przeprowadzili transplantację owodni właśnie u pacjentów z nawracającym skrzydlikiem i symblepharonem, u których wcześniejsze konwencjonalne leczenie chirurgiczne nie dało zadowalających rezultatów. U tych pacjentów nastąpiło znaczne ograniczenie ruchomości gałek ocznych, spowodowane naciekaniem mięśnia prostego przysródkowego przez podspojówkową tkankę włóknistą oraz symblepharonem, jak również znaczna dysfunkcja komórek rąbka w wyniku powtarzających się interwencji chirurgicznych. Przeszczep błony owodniowej zahamował podspojówkowe włóknienie i poprawił ruchomość gałek ocznych, a autogeniczny przeszczep komórek rąbka, uzyskanych z tego samego oka pozwolił na odbudowanie bariery rąbka. We wszystkich przypadkach udało się zlikwidować symblepharon oraz zrekonstruować sklepienie spojówki.

Wnioski

Przeprowadzone w ostatnich latach badania w pełni dowodzą, że transplantacja błony owodniowej niesie ze

sobą wiele korzyści, a owodnia ma zalety, które czynią ją odpowiednim materiałem do zastosowania w chirurgii oka.

Jedną z nich jest łatwość pozyskiwania błony owodniowej, która pobrana z łożyska po jednym tylko cięciu cesarskim dostarcza około 20 fragmentów tkanki odpowiadającej wielkości przeszczepu. Ponadto w obrębie błony owodniowej brak ekspresji typowych antygenów układu HLA, co sprawia, że nie ma reakcji immunologicznej odrzucenia przeszczepu. Wreszcie, ze względu na antybakteryjne właściwości błony owodniowej zmniejsza ryzyko pooperacyjnej infekcji w porównaniu z przeszczepem błony śluzowej policzka czy nosa. Ze względu na swoje biologiczne właściwości błona owodniowa zapobiega tworzeniu się zrostów i formowaniu włóknin, zmniejsza odczyn zapalny, wspomaga różnicowanie i proliferację komórek nabłonka rogówki, ułatwia migrację komórek nabłonka i zapobiega ich apoptozie, przywracając prawidłową funkcję strukturalną oka i znacznie poprawiając ostrość wzroku.

Stosowanie przeszczepu błony owodniowej stwarza nowe możliwości leczenia trudno gojących się ubytków nabłonka rogówki z owrzodzeniem, stanów po operacjach oka, ocznego bliznowaciejącego pemfigoidu, zespołu Stevensa-Johnsona, dużych ubytków spojówki, nawracającego skrzydlika, dużych, pooperacyjnych ubytków rogówki, rąbka i spojówki, jakie powstają po usunięciu guzów, stanowiąc alternatywę dla leczenia konwencjonalnego, keratoplastyki warstwowej i drażącej.

Dokładny mechanizm, dzięki któremu przeszczep błony owodniowej (AMT) odgrywa rolę w rekonstrukcji powierzchni oka, nie jest jeszcze w pełni poznany. Chociaż wiele czynników dotyczących AMT (włączając wskazania do wykonania przeszczepu czy postępowanie pooperacyjne) nie zostało jeszcze całkowicie określonych, technika ta wykreśla nowy kierunek leczenia w ciężkich schorzeniach powierzchni gałki ocznej.

Piśmiennictwo

- Bednarz J., Weich H.A., Rodokanaki-Von Schrenck A., Engelmann K.: Expression of genes coding growth factors and growth factor receptors in differentiated and de-differentiated corneal endothelial cells. *Cornea*, 1995, 14, 372-381.
- Broniarek E.: Procesy immunologiczne łożyska ludzkiego i ich znaczenie w przeciwwirusowej odporności. I. Wirusowe zakażenia płodu. Nieswoista przeciwwirusowa odporność. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 1994, 48, 227-242.
- Broniarek E.: Procesy immunologiczne łożyska ludzkiego i ich znaczenie w przeciwwirusowej odporności. II. Odporność swoista. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 1994, 48, 345-362.
- Choi Y.S., Kim J.Y., Wee W.R., Lee J.H.: Effect of the application of human amniotic membrane on rabbit corneal wound healing after excimer laser photorefractive keratectomy. *Cornea*, 1998, 17, 389-395.
- David T., Rieck P., Renard G., Hartmann C., Coutois Y., Pouliquen Y.: Corneal wound healing modulation using basic fibroblast growth factor after excimer laser photorefractive keratectomy. *Cornea*, 1995, 14, 227-234.
- DeRoth A.: Plastic repair of conjunctival defects with fetal membranes. *Arch. Ophthalmol.*, 1940, 23, 522.

- Duc-Goiran P., Galliot B., Chudzio T., Chany C.: Unusual human interferons produced by virus infected amniotic membranes. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 1983, 80, 2628-2631.
- Gray T.B., Prabhasawat P., Tseng S.C.G.: Amniotic membrane transplantation before limbal stem cell allografts for ocular surface reconstruction in patients with limbal stem cell deficiency. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1997, 38, S511.
- Hirst L.W., Sebban A., Chant D.: Pterygium recurrence time. *Ophthalmology*, 1994, 101, 755-758.
- Hunt J.S.: Immunobiology of pregnancy. *Curr. Opin. Immunol.*, 1992, 4, 591-596.
- Kim J.C., Tseng S.C.G.: Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. *Cornea*, 1995, 14, 473-484.
- Kim J.C., Tseng S.C.G.: The effects on inhibition of corneal neovascularization after human amniotic membrane transplantation in severely damaged rabbit corneas. *Korean J. Ophthalmol.*, 1995, 9, 32-46.
- Kruse F.E., Chen J.J.Y., Tsai R.F.J., Tseng S.C.G.: Conjunctival transdifferentiation is due to the incomplete removal of limbal basal epithelium. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1990, 31, 1903-1913.
- Kruse F.E., Rohrschneider K., Völker H.E.: Transplantation von Amnionmembran zur Rekonstruktion der Augeneroberfläche. *Ophthalmologie*, 1998, 95, 114-119.
- Kruse F.E., Völker H.E.: Stem cells, wound healing, growth factors, and angiogenesis in the cornea. *Curr. Opin. Ophthalmol.*, 1997, 8, 46-54.
- Lee S.H., Tseng S.C.G.: Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration. *Am. J. Ophthalmol.*, 1997, 123, 303-312.
- Oficjalska-Młyńczak J., Marek J., Zajac-Pytrus H., Nizankowska M.H.: Autogeniczny przeszczep rąbkowych komórek pnia w nieogójającym się ubytku nabłonka rogówki po operacji chemicznej oka. *Klin. Oczna*, 1998, 100, 41-43.
- Paradowska E.: Immunologiczne funkcje łożyska i śród-błonka w zakażeniach wirusowych; nieswoiste mechanizmy obronne. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 1995, 49, 137-145.
- Paradowska E., Blach-Olszewska Z., Gejdel E.: Constitutive and induced cytokine production by human placenta and amniotic membrane at term. *Placenta*, 1997, 18, 441-446.
- Portony S.L., Insler M.S., Kaufman H.E.: Surgical management of corneal ulceration and perforation. *Surv. Ophthalmol.*, 1989, 34, 47-58.
- Prabhasawat P., Barton K., Burkett G., Scheffer C.G., Tseng S.C.G.: Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts, and primary closure for pterygium excision. *Ophthalmology*, 1997, 104, 974-985.
- Puangricharem V., Pariyakanok L.: Amniotic membrane for ocular surface reconstruction. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1997, 38, B54.
- Scheffer C.G., Tseng S.C.G., Prabhasawat P., Barton K., Gray T., Meller D.: Amniotic membrane transplantation with or without limbal allografts for corneal surface reconstruction in patients with limbal stem cell deficiency. *Arch. Ophthalmol.*, 1998, 116, 431-441.
- Scheffer C.G., Tseng S.C.G., Prabhasawat P., Lee S.H.: Amniotic membrane transplantation for conjunctival sur-

- 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 patogenie 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