

IV SYMPOZJUM SEKCJI WSZCZEPÓW WEWNĄTRZGAŁKOWYCH I CHIRURGII REFRAKCYJNEJ PTO

Katowice, 20-21 listopada 1998 r.

Informacje można uzyskać pod adresem:

I Katedra i Klinika Okulistyki Śląskiej AM
ul. Ceglana 35
40-952 Katowice
tel.: (032) 517-411
fax: (032) 518-437

Fizjologia i patologia filmu łzowego w przebiegu zespołu suchego oka

Physiology and pathology of tear film in course of dry eye syndrome

Andrzej Stankiewicz, Andrzej Mikita

Abstract: Due to the grow-up of number of patients suffering from signs of dry-eye syndrome we are obligated to investigate physiology and pathology of tear film. Data obtained from patients with Sjögren Syndrome and other types of lacrimal dysfunction shows that the expectations for break-up in dry-eye treatment strategy are very high. In our review we are presenting contemporary views concerning tear film production and tear deficiency with special look at the treatment possibilities.

Słowa kluczowe: film łzowy, zespół suchego oka, upośledzenie wydzielania łez

Key words: tear film, dry eye syndrome, tear deficiency

Funkcja filmu łzowego

Film łzowy spełnia ważną rolę w prawidłowej gałce ocznej, między innymi:

- 1) kształtuje i zachowuje gładką powierzchnię refrakcyjną pokrywającą rogówkę,
- 2) zapewnia wilgotne środowisko dla prawidłowego rozwoju komórek nabłonka rogówki oraz spojówki,
- 3) ma właściwości bakteriostatyczne i bakteriobójcze,
- 4) zwilża powieki,
- 5) transportuje produkty metaboliczne (głównie tlen i dwutlenek węgla) do i z komórek nabłonka oraz głębszych warstw rogówki,
- 6) stanowi wrota dla migracji leukocytów w przypadkach urazów gałki ocznej,
- 7) rozpuszcza i zmywa potencjalnie szkodliwe substancje z powierzchni rogówki i spojówki.

Z Katedry i Kliniki Okulistyki AM w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Stankiewicz

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
Prof. dr hab. Andrzej Stankiewicz
Klinika Okulistyczna AM
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A
15-276 Białystok

Skład filmu łzowego

Według klasycznych podziałów film łzowy ma budowę trójwarstwową, złożoną na przekroju od przodu ku tyłowi z lipidów, cieczy wodnistej (*aqueous*) i warstwy śluzowej. Właściwszą koncepcję stanowi podział na dwie warstwy, co obrazowo przedstawia się w postaci cienkiej warstwy lipidowej na rozległym jeziorze cieczy wodnej. Część śluzowa ze względów anatomicznych i czynnościowych jest pochodną nabłonka rogówki i spojówki, z którymi pozostaje w bezpośrednim kontakcie. Cały film łzowy, łącznie z warstwą śluzową, ma grubość 7 μm .

1. Warstwa tłuszczowa

Grubość warstwy tłuszczowej wynosi około 0,1-0,3 μm przy otwartych powiekach (9). Wytwarzana jest pierwotnie przez gruczoły Meiboma, znajdujące się w powiece dolnej i górnej, oraz dodatkowe gruczoły łojowe Zeissa. Składa się z estrów, trójglicerydów, wolnych kwasów tłuszczowych (sterol), estrów kwasów tłuszczowych oraz kwasów tłuszczowych. Substancje te rozpuszczają się w temperaturze 35°C, z tego też powodu w żywym organizmie pozostają w postaci cieczy. Obecność warstwy tłuszczowej wykazano stosując pomysłowe doświadczenie, a mianowicie na powierzchnię filmu łzowego napyłano za pomocą atomi-

zera drobiny wody lub tłuszczu. Ze względu na liofobowy charakter, woda spływała po powierzchni, drobiny tłuszczu ulegały zaś rozpuszczeniu.

Należy pamiętać, że warstwa tłuszczowa zachowuje swoją funkcję opłaszczania rogówki, nawet pod nieobecność warstwy wodnistej. Zakotwiczona w ujściach gruczołów Meiboma powieki górnej i dolnej nie uczestniczy w odpływie filmu łzowego. Mimo że uszkodzone i złuszczone komórki są niekiedy widoczne na przebiegu „strumyka łzowego” blisko wewnętrznej części brzożgu wolnego powiek oraz gałki ocznej, to jednak ruch ten odbywa się pod warstwą tłuszczową. Podczas zamknięcia powiek w trakcie mrugania warstwa lipidowa zwiększa swą grubość przez zmniejszenie powierzchni czynnej, zaś nacisk na warstwę wodnistą powoduje przesunięcie jej na boki, tak że rogówka styka się bezpośrednio z warstwą tłuszczową. Przy zamkniętych powiekach warstwa tłuszczowa jest największa i może osiągać grubość nawet 100 µm. W trakcie otwierania oka warstwa ta ponownie zmniejsza swój przekrój, zapewniając tym samym ochronę przed wysychaniem warstwy wodnej. Opiswane zjawisko można obserwować w lampie szczelinowej w postaci subtelnej zmiany barwy na powierzchni filmu łzowego (9).

Istotne znaczenie warstwy tłuszczowej wynika z tego, że zapobiega ona wysychaniu łez, zwłaszcza w warunkach niskiej wilgotności powietrza oraz bezpośredniej ekspozycji na wiatr. Poza tym chroni warstwę wodnistą przed wiązaniem się z polarnymi grupami lipidowymi, co mogłoby prowadzić do przedwczesnego formowania się łez z filmu łzowego. Gdy podczas otwierania powiek warstwa tłuszczowa przechodzi również na części wodniste, bieżąca produkcja łez nieco zwiększa grubość przekroju filmu łzowego, co zostało nazwane efektem Marangoniego.

2. Warstwa wodnista

Warstwa wodnista jest znacznie grubsza niż lipidowa i liczy 6-10 µm. Przy takiej jednak grubości siła ciężkości nie ma praktycznie wpływu na zachowanie się filmu łzowego, nie obserwuje się więc znamienego pogrubienia dolnej części filmu łzowego w pozycji stojącej (9).

Złożona jest z licznych substancji rozpuszczalnych, elektrolitów, białek, enzymów i innych składników łez (tab. I).

Niektóre z wymienionych w tabeli substancji wymagają dokładniejszego omówienia.

A. Glukoza. Dawniej sądzono, że rogówkę odżywia wyłącznie glukoza zawarta w cieczy wodnistej. Poglądy te obalili Thoft i Friend (6), udowadniając, że stężenie glukozy w cieczy wodnistej jest zbyt niskie, aby pokryć potrzeby nabłonka rogówki. Inni badacze stwierdzali zależność między hiperglikemią a zwiększonym stężeniem glukozy w filmie łzowym (96% pacjentów z patologiczną krzywą tolerancji glukozy). Pozwoliło to na sporządzenie prostych testów przesiewowych pacjentów podejrzanych o cukrzycę (Clinistix).

B. Tlen. W filmie łzowym jest on bodaj jedynym metabolitem dostarczanym rogówce wyłącznie przez film łzowy. Przy otwartych oczach tlen dyfunduje z po-

Tabela I: Skład łez (na podstawie Smolin G., Thoft R: *Cornea*, Boston-Toronto, 1983, 31-42)
Table I: Composition of Tears (based on Smolin G., Thoft R.: *Cornea*, Boston-Toronto, 1983, 31-42)

Składnik / Constituent	Stężenie / Concentration
Woda / Water	98,2%
Sód / Sodium	145 mEq/L
Potas / Potassium	20 mEq/L
Chlorki / Chlorides	128 mEq/L
Dwuwęglany / Bicarbonates	26 mEq/L
Wapno / Lime	2,11 mg/dl
Magnez / Magnesium	ilości śladowe / trace amounts
Cynk / Zinc	ilości śladowe / trace amounts
Glukoza / Glucose	3 mg/100 ml
Aminokwasy / Aminoacids	8 mg/100 ml
Mocznik / Urea	7-20 mg azotu mocznikowego (urea nitrogen)/100 ml
Tlen / Oxygen	155 mg Hg (przy otwartych oczach / with open eyes)
Białko całkowite / Total protein	0,9±0,1%
Lysozym / Lysozyme	1,3±0,6 mg/ml
Dopelniaacz / Complement	obecny / present
Wydzielnicza substancja śluzowa / Mucous secretory substance	obecna / present
Hydrolazy lizosomalne / Lysosome hydrolase	obecne / present
Enzymy lizosomalne / Lysosome enzymes	obecne / present
Mleczany i pochodne / Lactates and derivatives	obecne / present

wietrza do filmu łzowego, przy oczach zamkniętych ciśnienie parcjalne tlenu spada do 55 mm Hg, przy czym pochodzi on w większości z dyfuzji przez łożysko włósniczkowe spojówek. Podstawowym problemem w produkcji szkieł nagalkowych było stworzenie takiego modelu, który umożliwiłby swobodną dyfuzję tlenu przy zamkniętych powiekach.

C. Lysozym. Po raz pierwszy substancję tę opisał Fleming w 1922 r. (1). Lysozym (muramidaza) niszczy błonę komórki bakteryjnej przez przemianę kwasu N-acetyloglukozamino-N-acetylneuraminowego do czterocukrów. Z tego też powodu zapewnia on jałowość filmu łzowego. Ponieważ stężenie lysozemu w filmie łzowym jest o wiele wyższe niż w surowicy, wysunięto przypuszczenie, że gruczoł łzowy produkuje czynnie ten enzym. Udowodniono, że nabłonek wyścielający zarówno gruczoły, jak i przewody wyprowadzające podstawowych oraz dodatkowych gruczołów łzowych zawiera drobiny lysozemu – potwierdza to teorię, jeśli nie o wydzielaniu, to z pewnością o czynnym procesie koncentracji enzymu w komórkach nabłonka łzowego. Obniżone stężenie lysozemu stwierdzono w takich chorobach, jak: *keratoconjunctivitis sicca*, *lupus erythematosus*, podrażnienie dymem tytoniowym, jaglica i zakażenie wirusem *Herpes simplex*. We łzach wykazano ponadto także inne enzymy, a wśród nich

między innymi laktoferynę i betalizynę. Pierwsza z nich wiąże jony żelaza niezbędne w cyklu przemian metabolicznych wielu bakterii, druga natomiast atakuje i niszczy błony komórek bakteryjnych w nie znany dotychczas sposób.

D. Immunoglobuliny i dopełniacz. Obecność wszystkich znanych immunoglobulin stwierdzono także w płynie łzowym, jednak jedynie IgA występuje w znaczących ilościach, tzn. w 20-30 mg/100 ml. Niedawno wykazano również, że pełny cykl przemian dopełniacza zachodzi też w filmie łzowym – dotyczy to zarówno ścieżki klasycznej, jak i alternatywnej. Układ dopełniacza tworzy łańcuch białek wiążących błony komórkowe, dokonując w ten sposób ewentualnej lizy obcej komórki bakteryjnej. Film łzowy zawiera ponadto pewne swoiste przeciwciała. Wśród nich wymienia się przeciwciała skierowane przeciwko wirusom: *Influenza*, *Herpes simplex*, *Trachoma*. Nie wydaje się jednak, aby wzmiankowane przeciwciała miały jakieś istotne znaczenie w czynnej postaci choroby. W przypadku zakażenia wirusem opryszczki stwierdza się podwyższone miano IgG i IgA, możliwa jest ponadto izolacja żywych wirusów. W trakcie zakażenia jaglica obserwuje się swoiste przeciwciała w klasie IgA, IgG i IgM, brak jest jednak danych potwierdzających miejscowe hamowanie procesu chorobowego. W innych chorobach notuje się obniżone miano IgA: trąd, jaglica, *ataxia-teleangiectasia*. Niewiele, jak dotychczas, wiadomo na temat znaczenia przeciwciał łzowych w zakażeniach bakteryjnych. Williams i Gibbon wykazali, że IgA może zmniejszać przyleganie komórek bakteryjnych do błony śluzowej, tym samym chroniąc przed kolonizacją nabłonka spojówki. W doświadczeniach na zwierzętach udało się zabezpieczyć spojówki przed zakażeniem bakteriami *Shigella* na drodze opłaszczenia worka spojówkowego swoistymi przeciwciałami IgA (23).

3. Warstwa śluzowa

Powierzchnia nabłonka rogówki ma charakter hydrofobowy. Sole lub tży umieszczone na oczyszczonej rogówce nie zmoczą jej powierzchni. Holly i Lemp podkreślają znaczenie warstwy mucynowej w prawidłowym zraszaniu rogówki, zwracając szczególną uwagę na hydrofobowy charakter nabłonka rogówki (9, 10). Same połączenia mostkowe przez mikrowypustki oraz mikrofałdy zewnętrznej powierzchni rogówki zwiększają wprawdzie powierzchnię absorpcyjną, nie tłumaczą jednak tak dobrego przylegania warstwy wodnistej filmu łzowego. To właśnie zasługa hydrofilowej warstwy śluzowej. Wytworzenie wysokiego napięcia powierzchniowego na progu bariery powietrze-film łzowy ułatwia właściwe rozprowadzanie warstwy wodnistej oraz równomierne rozproszenie warstwy lipidowej (10).

Kontrola neurogenna powstawania filmu łzowego

Dobrze poznany został efekt wzmocnienia wydzielania łez po podaniu preparatów działających cholinergicznie. Anatomicznie, przedzwojowe włókna przywspółczulne biorą swój początek w moście, nieco ponad jądrem ślinowym górnym, oddając zakończenia synaptyczne w zwoju skrzydłowo-podniebiennym.

Włókna pozazwojowe drogą nerwu łzowego docierają do gruczołów łzowych. Zablockowanie zwoju skrzydłowo-podniebiennego zmniejsza wydzielanie łez. Dodatkowych informacji, potwierdzających unerwienie przywspółczulne, dostarczają wyniki badań farmakologicznych. Parasympatykomimetyki, jak np. pilokarpina, zwiększają wydzielanie łez, parasympatykolityki, w tym atropina, mają natomiast działanie przeciwnie. Znaczenie układu współczulnego w regulacji wydzielania łez jest mniej poznane. Włókna współczulne – zaopatrujące gruczoł łzowy – biorą swój początek w podwzgórzu, oddając synapsę w zwoju szyjnym górnym, a drogę końcową stanowią gałąź skalista boczna (nerw Vidian) oraz nerw łzowe. W większości koncepcji przyjmuje się, że układ współczulny ma znaczenie w regulacji przepływu krwi przez gruczoł łzowy, jednak wpływ włókien współczulnych jest z pewnością bardziej złożony. Maes (13) wykazał, że przecięcie zwoju szyjnego górnego zwiększało podatność gruczołu łzowego na działanie zarówno sympatykomimetyków, jak i parasympatykomimetyków. Ostatnio Bromberg (5) zaprezentował wyniki swoich doświadczeń, w których obserwował po podaniu leków hamujących wydzielanie pod wpływem włókien współczulnych swoistych białek gruczołów łzowych królka (Propranolol, Fentolamina), tym samym podnosząc kwestię znaczenia receptorów alfa i beta-adrenergicznych. Na podstawie dalszych badań stwierdzono, że średnie wydzielanie łez pod wpływem isoproterenolu (beta-agonista) jest mniejsze niż pod wpływem karbacholu (działanie cholinergiczne), a ponadto wykazano synergizm między karbacholem a isoproterenolem. Badania te przeprowadzono jednak *in vitro*, w związku z czym nie było możliwe uzyskanie efektów naczyńniowych. Wydaje się więc, że układ adrenergiczny może mieć większe znaczenie, niż poprzednio sądzono.

Wpływ leków na wydzielanie łez

Poza lekami działającymi na autonomiczny układ nerwowy, niewiele wiadomo na temat wpływu innego typu preparatów na produkcję łez. Kilku autorów sugerowało, że doustne leki antykoncepcyjne mogą wywierać szkodliwe działanie na wydzielanie łez (17, 21). Jednak w pracy pilotowej, przeprowadzonej na grupie 70 kobiet (34 przyjmowało pigułki, 36 nie) brak było różnic w produkcji łez zarówno w teście Schirmera, jak i teście *tear breakup*. Wiadomo, że leki przeciwhistaminowe mają pewne działanie antycholinergiczne. Loffer i Lemp badali efekt leczniczy powszechnie stosowanego preparatu przeciwhistaminowego (maleinianu chlorfeniraminu) na zdrowych wolontariuszach. W swojej pracy, z zastosowaniem pojedynczej ślepej próby, stwierdzili w trakcie podawania specyfiku obniżenie produkcji cieczy wodnej filmu łzowego u wszystkich badanych (12).

Klinicznie pomocny byłby lek, który ogólnie lub miejscowo stymulowałby gruczoły łzowe do zwiększonej produkcji łez. Jak dotychczas brak jest jednak takiego preparatu w USA, w Europie natomiast opisano kilka preparatów o podobnym działaniu. Hydrochlorok bromohalekolu o podobnym działaniu. W terapii przewlekłego xynu jest lekiem stosowanym w terapii wzmagający nieżyty oskrzeli, ze względu na

produkcję wydzieliny oskrzelowej oraz zmniejszając napięcia ścian. Skuteczność leczenia dawką 48 mg/dzień została dowiedziona w trakcie badań nad grupą 29 pacjentów z zespołem Sjögrena. U osób poddanych terapii stwierdzano wydłużenie czasu przerwania filmu łzowego *tear breakup* oraz wyższe odczyty w teście Schirmera. Pionierskie wydają się prace nad zastosowaniem naturalnych polipeptydów – kinin (4). Fyzalementa izolowana ze skóry południowoamerykańskiego ptaka *Physalaemus fuscumaculatus* w niewielkich dawkach stymuluje gruczoły łzowe do wzmożonej produkcji łez, przy czym efekt ten jest bezpośredni, z pominięciem układu autonomicznego. Inna kinina – eleidozyna – jest pozyskiwana z gruczołów ślinowych śródziemnomorskiej ośmiornicy *Eledone moschata*. Jej działanie nie jest tak silne jak fyzalementy, jej skuteczność jednak w przeciwieństwie do fyzalementy została potwierdzona w badaniach na ludziach. Zakraplana w dawce 20 mg do oczu dotkniętych zespołem suchego oka oraz do oczu zdrowych wywoływała w pierwszym przypadku wzmożone wydzielanie łez, w drugim natomiast nie stwierdzano żadnego efektu. Należy wspomnieć, że żadna z opisywanych substancji nie została dopuszczona do dystrybucji.

W tabeli II zestawiono leki hamujące i wzmagające łzawienie.

Tabela II: Wpływ leków na wydzielanie łez
Table II: Influence of medication on tears secretion

Leki hamujące łzawienie Tears secretion inhibitors	Leki wzmagające łzawienie Tears secretion enhancing medications
Atropina, Skopolamina <i>Atropine, Scopolamine</i>	Pilocarpina <i>Pilocarpine</i>
Leki antyhistaminowe <i>Antihistamine medications</i>	Metacholina <i>Metacholine</i>
Praktolol <i>Practolol</i>	Neostygmina <i>Neostygmine</i>
Tlenek azotu, halotan, enfluran <i>Nitric oxide, halothane, enflurane</i>	Chlorek betanecholu <i>Betanechol chloride</i> Epinefryna <i>Epinephrine</i> Efedryna <i>Ephedrine</i> Chlorowodorek ketaminy <i>Ketamine hydrochloride</i> Marihuana <i>Marijuana</i> Fluorouracyl <i>Fluorouracil</i>

Wskaźnik wydzielania łez

W 1903 r. Schirmer jako pierwszy ustalił ilość wydzielanych przez człowieka łez (18). Na podstawie obliczeń u pacjentów z usuniętymi woreczkami łzowymi wyznaczył on wskaźnik odpływu na 0,6-0,8 ml/min. Od tej pory stosowano bardziej precyzyjne metody oznaczania, np. techniki wyplukiwania fluoresceiny, które dowiodły, że średnia ilość wydzielanych łez wynosi 1,2 ml/min, co stanowi 16% całkowitej ilości łez zalegających w worku spojówkowym. Mechanizm wydzielania łez zakłada istnienie dwóch procesów, wyróżnionych na skutek obserwacji upośledzenia i zaniku wy-

dzielania łez pod wpływem znieczulenia odpowiednio miejscowego i ogólnego. Są to:

- a) **wydzielanie podstawowe** – biorą w nim udział dodatkowe gruczoły łzowe Krausa i Wolfringa, nie mające własnego unerwienia,
- b) **wydzielanie odruchowe** – uczestniczą w nich głównie gruczoły łzowe, unerwione przez układ autonomiczny.

Wydzielanie podstawowe jest odpowiedzialne za pierwszych 8-15 mm zroszenia bibuły testowej Schirmera – stanowi to nieco ponad 0,3 µl/min. Należy jednak pamiętać, że sama procedura wykonania testu pobudza do wzmożonego wydzielania łez – jest to więc jedynie badanie orientacyjne i jako takie winno być uważane.

Obok pomiarów wydzielania łez równie znacząca jest ich osmolarność. W warunkach fizjologicznych utrzymuje się na poziomie 310 mOsm/l, ulegając zmianie głównie pod wpływem kropli działających hiposmotycznie. Powrót do wartości wyjściowych następuje zwykle w ciągu 60-90 sekund.

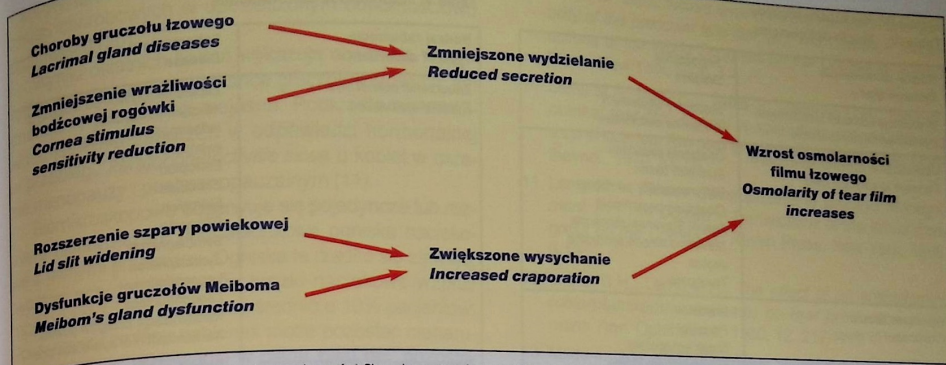
Dynamika filmu łzowego

Uzupełnienie filmu łzowego następuje jedynie na poziomie warstwy wodnistej. Warstwa lipidowa pozostaje nienaruszona w trakcie mrugania, śluzowa zaś stale przylega do nabłonka. Nawet wówczas największe nagromadzenie napływających łez występuje w meniskach przyległych do powiek dolnej i górnej, w tzw. strumieniach łzowych. W porównaniu z tym nieistotny wydaje się być ruch cieczy na poziomie przedrogówkowym i przedspojówkowym. Po mrugnięciu trzy warstwy filmu łzowego pozostają względnie stabilne, jakkolwiek warstwa lipidowa powoli dyfunduje przez warstwę wodnistą, mieszając się z częścią śluzową. Dostateczna ilość może skutecznie osiąść na powierzchni rogówki, uniemożliwiając jej zroszenie przez wydzielinę łzową. Jest to mechanizm określający czas przelamania filmu łzowego. Jeśli oko pozostaje przez dłuższy okres pozbawione możliwości mrugania, wówczas warstwa wodnista zaczyna wysychać, co z kolei zbliża do siebie warstwy lipidową i śluzową. W warunkach fizjologicznych stosunkowo bogata warstwa lipidowa maskuje właściwościami hydrofilowymi przemieszane drobiny tłuszczowe, nie dopuszczając do powstania suchych plam na powierzchni rogówki. Mieszanie się poszczególnych warstw następuje także w przeciwnym kierunku, tzn. śluz rozproszony w warstwie wodnistej pomaga w zmniejszeniu napięcia powierzchniowego tej ostatniej, co wpływa na lepszy efekt zraszania powierzchni nabłonka (19).

Patofizjologia filmu łzowego

Zespół suchego oka rozwija się w efekcie nakładania się czterech wiodących procesów patologicznych:

- a) zmniejszonej produkcji łez lub zwiększonego wysychania filmu łzowego – tym samym rośnie jego osmolarność,
- b) zmniejszenia gęstości komórek gruczołowych spojówki,
- c) zwiększonego tuszczenia się nabłonka rogówki,
- d) destabilizacji układu rogówka-film łzowy (7).



Ryc. 1. Patomechanizmy wzmożonej osmolarności filmu łzowego (na podstawie: Albert D.M., Jakobiec F.A.: Principles and practice of ophthalmology. 1994, 257-276)

Fig. 1. Mechanisms for increased tear osmolarity (based on: Albert D.M., Jakobiec F.A.: Principles and practice of ophthalmology. 1994, 257-276)

Złożony model opisujący proces rozwoju zaburzeń filmu łzowego w pierwszym rzędzie podkreśla znaczenie zmniejszenia objętości warstwy tłuszczowej, przy jednoczesnym wroście jej lepkości, w następnym zaś – powolną dysfunkcję gruczołów łzowych oraz wysychania łez. Wadą tego modelu jest punkt wyjścia, który dla autorów (15) stanowi wzrost osmolarności filmu łzowego, co jak wiadomo, w większości przypadków ma przejściowy charakter. Zachowanie prawidłowej osmolarności jest możliwe nawet przy znacznie zredukowanej ilości wydzielanych łez, pod warunkiem, że wysychanie filmu łzowego utrzymuje się w granicach fizjologicznych. Ten ostatni bowiem element w największym stopniu przyczynia się do upośledzenia stanu filmu łzowego u pacjentów z zespołem suchego oka (14).

Zgodnie z klasyfikacją Holly i Lemp (8) zespół suchego oka dzieli się na pięć podtypów zależnie od charakteru zaburzeń filmu łzowego:

- 1) niedobory warstwy wodnistej filmu łzowego.** Stanowią one najczęstszą przyczynę zespołu suchego oka, w tym także zespołu Sjögrena. Z tego także powodu coraz częściej wyróżnia się dwie podgrupy: upośledzenie warstwy wodnistej, nie mające źródeł w zespole Sjögrena (*non-Sjögren*), oraz podgrupę zespołu Sjögrena. Etiologia zmian w pierwszej podgrupie jest niejasna, przedstawia się ją jako wieloczynnikową. Druga podgrupa obok zmian omówionych poniżej charakteryzuje się ponadto znacznym zmniejszeniem ilości produkowanej mucyny (16). W tabeli III przedstawiono najczęstsze przyczyny prowadzące do zaburzeń części wodnistej filmu łzowego.
- 2) niedobory mucyny.** Mucyna jest pierwotnie produkowana przez komórki gruczołowe spojówki oraz częściowo przez podstawowe gruczoły łzowe – jej wydzielanie pozostaje w ścisłej zależności od stanu czynnościowego błony śluzowej (tab. IV).
- 3) upośledzenie warstwy tłuszczowej.** Ma ono miejsce jedynie w przebiegu ciężkiej dysplazji ektodermalnej. Stan ten jest rzadki i związany z dziedzicznym brakiem gruczołów łzowych Meiboma. Częś-

Tabela III: Stany niedoborowe warstwy wodnistej
Table III: Aqueous layer deficiencies

Charakter schorzenia Disease nature	Schorzenie Disease
Wrodzone Congenital	Zespół Riley-Day / <i>Riley-Day syndrome</i> Anhydrytyczna dysplazja ektodermalna <i>Anhydrotic ectodermal dysplasia</i> Wtórna alakrimia uwarunkowana wrodzonym brakiem gruczołów łzowych <i>Secondary alacrimia conditioned by congenital lack of lacrimal glands</i> Zespół Cri du chat / <i>Cri du chat syndrome</i> Brak jądra łzowego / <i>Lack of lacrimal nucleus</i> Wrodzona rodzinna neuropatia czuciowa z anhydrozą <i>Congenital hereditary sensory neuropathy</i> Zespół Adiego / <i>Adie's syndrome</i> Rozsiana neoplazja endokryna <i>Disseminated endocrine neoplasia</i>
Nabyte Acquired	Uszkodzenia gruczołu łzowego: usunięcie chirurgiczne, uraz, promieniowanie Lacrimal gland damage: surgical removal, injury, radiation Zapalenia: zespół Sjögrena, pierwotna amyloidoza, świnka, jaglica Inflammations: Sjögren syndrome, primary amyloidose, mumps, trachoma Nacieki: sarkoidoza, chłoniaki, białaczka, amyloidoza Infiltrations: lymphomas, leukaemia, amyloidose Leki: preparaty antyhistaminowe, przeciwpaśnicze, antymuskarynowe, ogólne anestetyki Medications: antihistamine, antiparasitic, antimuscarine preparations, general anaesthetic agents Hiposekrecja neuroparazenna: uszkodzenia pnia mózgu, kąta mózdkowo-mostowego i kości skalistej, dna jamy środkowej czaszki, zwoju klinowo-podniebiennego Neuroparalytic hyposecretion: damages to brain trunk, pontine angle and rocky bone, central cranial cavity bottom, sphenoid-palatal ganglion

ciem obserwuje się zaburzenia jakościowe składu wydzieliny łzowej, towarzyszące różnym rodzajom zapalenia brzoju powiek. Produkowane przez bakterie wnikające do gruczołów Meiboma lipazy hydrolizują

Tabela IV: Niedobory mucyny
Table IV: Mucin deficiencies

Rodzaj uszkodzenia Damage type	Schorzenie Disease
Dysfunkcja komórek kielichowych Dysfunction of calyceal cells	Niedobory witaminy A A vitamin deficiencies
Uszkodzenie komórek kielichowych Damage to calyceal cells	Oparzenia zasadami Burn with bases Bliznowiczący pemfigoid Cicatrizing pemphigoid Zespół Stevensa-Johnsona Stevens-Johnson syndrome Jaglica Trachoma
Wywołane lekami Provoked by drugs	Praktolol Practolol Jodek echotiofatu Echothiophate iodide

prawidłowe tłuszcze do wolnych kwasów tłuszczowych, te ostatnie zaś, wykazując się znaczną aktywnością powierzchniową, są zdolne do przerwania filmu łzowego. Efekt toksyczny wolnych kwasów tłuszczowych zależy bądź od bezpośredniego działania na nabłonek rogówki, bądź od tworzenia suchych plam.

4) nieprawidłowości powierzchni powiekowej.

Ruch powiek w trakcie mrugania odgrywa istotną rolę w oczyszczaniu filmu łzowego. Usuwa bowiem nagromadzone złoże zarówno egzogenne, jak i endogenne, głównie układów mucynowo-lipidowych. Szczególnego omówienia wymaga powstawanie tzw. dell (z niemieckiego *Delle* – zagłębienie), oznaczających obszary miejscowego ścięnięcia rogówki z jednoczesnym uniesieniem rąbka rogówki i części przyrąbkowej spojówki. Zmiany te są powikłaniem zabiegów na mięśniach zewnątrzgałkowych, chirurgii filtracyjnej jaskry oraz guzów rąbkowo-spojówkowych. Mechanizm powstania sprowadza się do niemożności zraszania części rogówki przez film łzowy, wskutek nieprzylegania powiek w tym obszarze. Brak odpowiedniej warstwy hydrofilowej, głównie z powodu niedoboru mucyny, prowadzi do odwodnienia części nabłonka rogówki oraz powstania płytkiego zagłębienia. Podobny patomechanizm uszkodzeń rogówki występuje u osób noszących twarde szkła nagalkowe (tab. V).

5) **epiteliopatie.** Uszkodzenia powierzchni nabłonka (owrzodzenia, erozje, blizny) prowadzą do powstawania suchych plam w miejscach chorobowo zmienionych.

W ostatnim czasie zaczęto dostrzegać także inne przyczyny mogące mieć swój pośredni wpływ na rozwój zespołu suchego oka. Należy tu m.in. obserwowany u pacjentów wzrost aktywności proteolitycznej filmu łzowego, ze szczególnym uwzględnieniem plazminy, mogącej niekorzystnie wpływać na skład filmu łzowego lub bezpośrednio na nabłonek rogówki (22). W przebiegu *keratoconjunctivitis sicca* stwierdza się ponadto znamienny wzrost aktywności peroksydazy lipidowej, sugerując udział wolnych rodników w procesie rozwoju

Tabela V: Nieprawidłowości powierzchni powiekowej
Table V: Lid-surface abnormalities

Rodzaj zaburzenia Type of disturbance	Schorzenie Disease
Zaburzenia powiekowe Eyelid disturbances	Zapalenie rogówki po ekspozycji na czynniki fizyczne Inflammation of cornea after exposure to physical agents Entropion Entropion Ektropion Ektropion Symblepharon Symblepharon Lagophthalmos Lagophthalmos Keratynizacja brzegów powiek Keratinization of eyelid margins
Nieprawidłowości powierzchniowe Superficial disturbances	Powstawanie dell (zagłębienia) z uszkodzeniami rąbkowymi Formation of hollow with limbus damages Uszkodzenia rogówki u pacjentów stosujących twarde szkła nagalkowe Cornea damages in patients using hard epibulbar glasses Epiteliopatia w przebiegu nadużywania miejscowych środków znieczulających Epitheliopathy in course of local anaesthetics abuse

uszkodzeń nabłonka rogówki, jaki ma miejsce w zespole suchego oka. Dodatkowo, znaczny udział czynników zapalnych wzmacnia potencjał oksydacyjny filmu łzowego (2).

Zespół Sjögrena

To przewlekłe schorzenie o podłożu autoimmunologicznym charakteryzuje się rozległymi naciekami komórek jednojądrzastych gruczołów łzowych i ślinowych, prowadzących do uszkodzenia struktury gruczołowej i kanałów wyprowadzających, a co za tym idzie do upośledzenia wydzielania łez i śliny. Stan ten charakteryzuje się suchym zapaleniem rogówkowo-spojówkowym (*keratoconjunctivitis sicca* – dry eyes) oraz kserostomią (*xerostomia* – dry mouth). Zespół Sjögrena występuje częściej u kobiet (9:1), zwłaszcza w przedziale wiekowym 40-60 lat, i aż w 25% przypadków u osób dotkniętych reumatoidalnym zapaleniem stawów. W przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów coraz częściej dostrzega się istotną rolę dysfunkcji układu przywspółczulnego kontrolującego produkcję łez przez gruczoły podstawowe (3). Odpowiedzialna za powstanie zmian chorobowych jest dziedziczna nieprawidłowość limfocytów T-supresorowych, uniemożliwiająca sprawowanie kontroli nad proliferacją limfocytów B, włącznie z produkcją przeciwciał niespecyficznych narządowo. Drobnoustroje obce antygenowo (wirusy), miejscowe czynniki tkankowe lub zaburzenia równowagi hormonalnej mogą wywołać lub co najmniej przyczynić się do rozwoju zmian chorobowych. Stwierdzone w trakcie biopsji gruczołów łzowych i ślinowych (miano DNA 1:9) genomy wirusa Epsteina-Barr występujące zarówno w grupie pacjentów z zespołem Sjögrena, jak

i zdrowych, mogą stanowić podstawę do indukcji zmian chorobowych w upośledzonym odpornościowo środowisku (20).

Wyniki ostatnich badań wykazują obecność receptorów prolaktynowych w tkance gruczołów łzowych, ich znaczenie jest jednak niejasne. Podkreśla się możliwość istnienia zaburzeń w odpowiedzi hormonalnej w przebiegu *keratoconjunctivitis sicca* u kobiet w okresie menopauzy i postmenopauzalnym (11).

Biomikroskopowe podnabłonkowe ogniska naciekowe z jasnymi przerwami. Ogniska te rzadko się zlewają, tworząc przy tym łukowate prążki naciekowe wzdłuż rąbka rogówki: ma to miejsce średnio u 10% pacjentów. Pokrywający zmiany nabłonek może pozostać nienaruszony lub ulec przerwanemu w ciągu kilku dni, pozostawiając małą niszę wrzodową. Obwodowe nacieki rogówkowe reprezentują z kolei miejscowe złoże kompleksów immunologicznych, zwykle pochodzące z przyrąbkowych zakończeń naczyń włosowatych. Uwalnianie czynników hemotaktycznych prowadzi do miejscowej infiltracji rogówki przez komórki wielojądrzaste.

Piśmiennictwo

- Adler's Physiology of the eye. Clinical Application. red. By Moses RA, Hart WM. CV Mosby Comp., St.Louis-Washington-Toronto, 1987, 15-35.
- Augustin A.J., Spitznas M., Kaviani N., Meller D., Koch F.H., Grus F., Göbbels M.J.: Oxidative reactions in the tear fluid of patients suffering from dry eyes. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1995, 233, 11, 694-698.
- Barendregt P. J., van der Heijde G. L., Breedveld F. C., Markusse H. M.: Parasympathetic dysfunction in rheumatoid arthritis patients with ocular dryness. Ann. Rheum. Dis., 1996, 55, 9, 612-615.
- Bertaccini G., Decaro G., Impicciatore M.: Effects of physalaemin on some exocrine secretions of dogs and cats. J. Physiol. (Lond.), 1972, 193, 132.
- Bromberg B.B.: Autonomic control of lacrimal protein secretion. Invest. Ophthalmol., 1974, 13, 550.
- Friend J., Thoft R. A.: The diabetic cornea. Int. Ophthalmol. Clin., 1984, 24, 11.
- Gilbard J.P.: Dry eye: pharmacological approaches, effects, and progress. CLAO, 1996, 22, 141-145.
- Holly F.J., Lemp M.A.: Tear physiology and dry eyes. Surv. Ophthalmol., 1977, 22, 69.

- Holly F.J.: Basic factors underlying the formation and stability of the precorneal tear film. [w:] The Cornea – Transactions of the World Congress on the Cornea III. Raven Press, New York, 1996, 1-4.
- Lemp M.A., Holly F.J., Iwata S., Dohlman C.H.: The precorneal tear film: factors in spreading and maintaining a continuous tear film over the corneal surface. Arch. Ophthalmol., 1970, 83, 89.
- Lemp M.A.: Recent Developments in Dry Eye Management. [w:] The Cornea – Transactions of the World Congress on the Cornea III. Raven Press, New York, 1988, 9-13.
- Löffler B.H., Lemp M.A.: The effect of an antihistamine (chlorpheniramine maleate) on tear production in humans. Ann. Ophthalmol., 1980, 12, 217.
- Maes J.: The effect of removal superior cervical ganglion on lacrimal secretion. Am. J. Physiol., 1938, 123, 359.
- Mathers W.D., Daley T.E.: Tear flow and evaporation in patients with and without dry eye. Ophthalmology, 1996, 103, 664-669.
- Mathers W.D., Lane J.A., Sutphin J. E., Zimmerman M.B.: Model for ocular tear film function. Cornea, 1996, 15, 110-119.
- Pflugfelder S.C.: Differential diagnosis of dry eye conditions. Adv. Dent. Res., 1996, 10, 9-12.
- Ruben M.: Contact lenses and oral contraceptives (letter to the editor). Br. Med. J., 1966, 1, 1110.
- Schirmer O.: Studien zur Physiologie und Pathologie der Tränenabsonderung und Tränenabfuhr. Albrecht Von Graefes Arch. Ophthalmol., 1903, 56, 197.
- Smolin G., Thoft R. A.: Cornea. Little, Brown and Co. Boston-Toronto, 1983, 31-39, 293-314.
- Tsubota K., Fujishima H., Toda I., Katagiri S., Kawashima Y., Saito I.: Increased levels of Epstein-Barr virus DNA in lacrimal glands of Sjögren's syndrome patients. Acta Ophthalmol. Scand., 1995, 73, 425-430.
- Verbeck B.: Augenbefunde und Stoffwechselverhalten bei Einnahme von Ovulationshemmern. Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 1973, 162, 612.
- Virtanen T., Kontinen Y.T., Honkanen N., Härkönen M., Tervo T.: Tear fluid plasmin activity of dry eye patients with Sjögren's syndrome. Acta Ophthalmol. Scand., 1997, 75, 137-141.
- Williams R.C., Gibbon R.J.: Inhibition of bacterial adherence by secretory immunoglobulin A. Science, 1972, 177, 6897.

Praca wpłynęła do Redakcji 1 grudnia 1997 r. (613)