

Ryc. 1. Wydzielanie płynu łzowego po podaniu chlorowodoru bromheksyny.

sznienie wydzielania łez, które było wysoce istotne statystycznie w porównaniu z wydzielaniem przed podaniem leku ( $p < 0,001$ ). Szczyt wydzielania płynu łzowego obserwowano po 120 minutach od chwili podania leku, a następnie dochodziło do stopniowego spadku wydzielania łez. Produkcja płynu łzowego w porównaniu z okresem przed podaniem leku była jeszcze istotnie większa po 4 h od podania chlorowodoru bromheksyny ( $p < 0,001$ ). Po 8 h różnice w wydzielaniu łez nie były istotne statystycznie ( $p < 0,3$ ).

#### OMÓWIENIE

W niniejszej pracy do oceny ilości wydzielania płynu łzowego posłużono się testem lizozymowym.

Lizozym jest enzymatycznym czynnikiem przeciwbakteryjnym wydzielanym przez gruczoł łzowy. Aktywność jego we łzach jest wprost proporcjonalna do stopnia wydzielania płynu łzowego przez gruczoł łzowy<sup>5, 9, 10</sup>. Dlatego też aktywność lizozymu świadczy o funkcji gruczołu łzowego. Test lizozymowy jest obecnie uważany za jeden z najbardziej czułych do oceny wydzielania płynu łzowego<sup>1, 4, 10</sup>. Uważa się, że jest on dokładniejszy od testu Schirmera, który rutynowo stosowany jest w badaniach klinicznych<sup>5, 10</sup>.

Przeprowadzone niniejsze badania wykazały, że po podaniu chlorowodoru bromheksyny dochodzi do znacznego zwiększenia wydzielania płynu łzowego. Maksymalne wydzielanie obserwowano po 2 h, kiedy to dochodziło do zwiększenia wydzielania płynu łzowego o około 80% w porównaniu z grupą kontrolną. Następnie dochodziło do spadku wydzielania łez, przy czym było ono jeszcze podwyższone po 4 h i wracało do wartości wyjściowych po 8 h od chwili podania leku.

Powyższe dane sugerują, że chlorowodorek bromheksyny powinien być stosowany około 4 razy na dobę, aby doszło do stałego utrzymania zwiększonej produkcji łez w ciągu całego dnia.

Wyniki te wskazują, że chlorowodorek bromheksyny powinien być skutecznym lekiem pobudzającym gruczoł łzowy do wydzielania płynu łzowego. Jest to przy tym

lek ogólnie dostępny i produkowany w Polsce. Nie wywołuje on żadnych objawów ubocznych, co można było stwierdzić, gdyż lek ten jest od dawna stosowany w leczeniu przewlekłych zapaleń oskrzeli.

Wszystko to pozwala sądzić, że chlorowodorek bromheksyny powinien być godnym polecenia środkiem leczniczym w terapii wysychającego zapalenia rogówki i spojówki. Znajdzie on przede wszystkim zastosowanie jako lek pomocniczy w leczeniu wyżej wymienionego schorzenia. W bardziej zaawansowanych stadiach choroby dochodzi zazwyczaj do znacznego uszkodzenia gruczołu łzowego. Dlatego też może być brak dostatecznej ilości tkanki gruczołowej aby po podaniu chlorowodoru bromheksyny mogło dojść do znacznego zwiększenia wydzielania łez. U chorych tych trzeba będzie w dalszym ciągu dodatkowo stosować preparaty zastępujące łyzy.

W mniej zaawansowanych postaciach choroby, w których uszkodzenie gruczołu łzowego będzie niezbyt duże, można będzie uzyskać wzmocnienie wydzielania łez (wystarczające do zapewnienia stabilnego filmu łzowego) po samym tylko podaniu chlorowodoru bromheksyny.

Wyniki powyższych badań doświadczalnych wskazują na celowość podjęcia dalszych badań klinicznych nad zastosowaniem chlorowodoru bromheksyny w leczeniu wysychającego zapalenia rogówki i spojówki.

#### PIŚMIENNICTWO

1. van Bijsterveld O.P.: Standardization of the Lysozyme Test for a Commercially Available Medium. *AMA Arch. Ophthalmol.* 91: 432-434 (1974).
2. Ellis P.P.: *Ocular therapeutics and pharmacology.* (Mosby, St. Louis 1981).
3. Frost-Larsen K., Isager H., Manthorpe R.: Sjögren's syndrome treated with bromhexine: a randomized clinical study. *Brit. Med. J.* 1: 1579-1581 (1978).
4. Große-Ruyken F.J.: Über eine Behandlungsmöglichkeit der Conjunctivitis sicca und des Mb. Sjögren mit einem Sekretolyticum. *Klin. Mbl. Augenhk.* 162: 535-539 (1973).
5. Herde J.: Der präokulare Tränenfilm. *Folia Ophthalmol.* 8: 85-96 (1983).
6. Holly F.J.: Artificial tear formulations. *Int. Ophthalmol. Clin.* 20: 171-183 (1980).
7. Jones L.T.: The lacrimal secretory system and its treatment. *Amer. J. Ophthalmol.* 62: 47-60 (1966).
8. Lamberts D.W.: Topical hyperosmotic agents and secretory stimulants. *Int. Ophthalmol. Clin.* 20: 163-169 (1980).
9. Lemp M.A.: *Diagnosis and treatment of tear deficiencies.* (w:) Duane T.D. (red.): *Clinical Ophthalmology* (Harper and Row Publishers, Hagerstown 1982).
10. Marquardt R.: Diagnostische Tests zur Beurteilung des Tränenfilms. *Klin. Mbl. Augenhk.* 189: 87-91 (1986).
11. Marquardt R., Christ T.: Untersuchungen zur Verweildauer von Tränenersatzmitteln. *Klin. Mbl. Augenhk.* 189: 254-257 (1986).
12. Prost M.: Przyczyny zaburzeń stabilności filmu łzowego. *Klin. oczna* 92: 114-116 (1990).
13. Prost M.: Leczenie zaburzeń stabilności filmu łzowego. *Klin. oczna* 93: 31-33 (1991).
14. Tiburtius H., Merker H.J.: Über eine neue Behandlungsmöglichkeit der herabgesetzten Tränenproduktion. *Klin. Mbl. Augenhk.* 162: 535-539 (1973).

Praca wpłynęła: 31.8.1987 (nr 5226).

POMIMO podejmowanych badań do niedawna nie można było zrozumieć wpływu niskiej temperatury na ustępowanie wielu zmian chorobowych rogówki.

Z biegiem jednak lat i nabytego doświadczenia T. Krawawicz<sup>1</sup> dochodzi do przekonania, że krioterapia rogówki wyzwała, być może, jakąś dynamiczną reakcję ze strony istoty właściwej rogówki, zmienia warunki biologiczne podłoża i uruchamia skuteczny mechanizm odpornościowy. W tym właśnie kierunku poszły jego badania, w których oparł się na dawniejszych swych stwierdzeniach, że komórki istoty właściwej rogówki mogą wykazywać wybitne właściwości ultrafagocytarne, magazynować srebro i przeksztalać się w odpowiednich warunkach w typowe poliblasty<sup>2, 3</sup>. Wykazał więc on, że komórki istoty właściwej rogówki odpowiadają wędrującym komórkom w stanie spoczynku, tj. właściwym histiocytom *Mazimoua*<sup>4</sup>. Zostały one zaliczone do elementów, które czynnościowo nie różnią się od zasadniczych składowych układu siateczkowo-śródbłonkowego (RE). Czynność tego układu pośredniczy we wszystkich procesach odpornościowych ustroju. Tworzenie przeciwciał jest wskaźnikiem, że układ ten jest nienaruszony. Zablockowanie układu RE hamuje wytwarzanie się przeciwciał w ustroju natomiast przez jego częściową blokadę możemy czynność jego pobudzić<sup>5</sup>. Układ siateczkowo-śródbłonkowy (RE) jest reprezentowany przez komórki, które wg Aschoffa<sup>1</sup> pozostają ze sobą w związku ontogenetycznym. Posiadają one wybitne właściwości fagocytarne i magazynują ujemne koloidy i srebro. W ścisłym tego słowa znaczeniu do układu RE należą histiocyty i monocyty. Jest on jednak obecnie znacznie rozszerzony i zalicza się do tego układu komórki różniące się pochodzeniem, których wspólną cechą jest zdolność koloidopeksji i ultrafagocytozy<sup>2</sup>. Właściwości koloidopekcyjne komórek rogówki, z którymi zetknął się T. Krawawicz<sup>2</sup> w swoich dawniejszych badaniach, odegrały ważną rolę w późniejszych badaniach nad wyjaśnieniem mechanizmu, poprzez który niska temperatura wywołuje zmiany w rogówce w przebiegu doświadczalnej krioterapii opryszczki<sup>6</sup>. Jedynym widocznym objawem po krioterapii i odjęciu krioplikatora jest białawy obszar częściowego zamrożenia rogówki. Białawy obszar zamrożenia szybko znika, a rogówka powraca do swojej normalnej przezroczystości, jakby ta skrajnie niska temperatura nie miała żadnego wpływu na jej tkankę. Tak jednak nie jest, bo chociaż nabłonek i przednia błona graniczna nie zostają uszkodzone, to jednak komórki istoty właściwej ulegają uszkodzeniu i to tak dalece, że w miejscu po krioterapii pozostaje strefa bezkomórkowa. Dopiero z biegiem czasu pojawiają się tam inne, nowe komórki i to niekiedy w większej liczbie aniżeli poprzednio, często w swych młodych, dzielących się formach<sup>7</sup>.

Pomimo tworenia się stref bezkomórkowych istoty właściwej pod wpływem czynnika fizycznego jakim jest zastosowanie niskiej temperatury, śródbłonek po prawidłowo wykonanej krioterapii nie zostaje uszkodzony. Niska temperatura bowiem wówczas do śródbłonka nie dochodzi, obejmując jedynie górną i środkową część istoty właściwej rogówki<sup>8</sup>.

Z Instytutu Medycyny Klinicznej AM w Krakowie, Kliniki Okulistycznej w Kielcach, kierownik: doc. dr med. *Lestaw Krawawicz*

Reprint requests to: Doc. dr med. *Lestaw Krawawicz*, ul. Malachitowa 33 A; 25-001 Kielce, Poland

LESŁAW KRWAWICZ

## Pobudzenie aktywności układu siateczkowo-śródbłonkowego w zdrowej rogówce drogą doświadczalnej krioterapii

STIMULATION OF THE ACTIVITY OF THE RETICULO-ENDOTHELIAL SYSTEM IN A HEALTHY CORNEA BY MEANS OF EXPERIMENTAL CRYOTHERAPY

Low temperature applied to a healthy cornea provokes in its stroma the formation of a limited area deprived of cells. Excited histiocytic cells which obtained the capacity of movement penetrate soon to this area from the surroundings. They demonstrate also ultrafagocytic capabilities storing silver. This evidences the setting in motion of cells of the reticulo-endothelial system of the healthy cornea caused by the low temperature; these cells replace the cells of the stroma damaged by the cold. The cornea however does not lose its transparency. Recognition of the action of low temperature by creating a cell-free area and by stimulation of the cells of the RE system in a healthy cornea has a significance for a better knowledge and understanding of the mechanism of the influence of low temperature on the cornea.

HASŁA: układ siateczkowo-śródbłonkowy, rogówka, krioterapia

KEY WORDS: reticulo-endothelial system, cornea, cryotherapy

Stałym zatem zjawiskiem występującym po krioterapii schorzeń rogówki jest pojawiająca się nieodmiennie strefa bezkomórkowa w miejscu zastosowania zimna. Komórki znikają, a na ich miejsce przewydrują inne podobne. Są to komórki stałe rogówki, które uzyskały zdolność ruchu, przemieniając się tu i ówdzie w typowe poliblasty. Zdążają one w kierunku strefy bezkomórkowej i biorą udział w jej odnowie. Zarówno więc strefa bezkomórkowa wywołana bezpośrednim działaniem niskiej temperatury na rogówkę, jak i uruchomienie komórek RE to dwa nieodłączne i stałe elementy krioterapii owrzodzeń rogówki<sup>5</sup>. Niska temperatura doprowadzając do rozpadu elementów komórkowych rogówki w strefie jej schorzenia wpływa również w jakimś stopniu na oczyszczenie tego miejsca. Komórki natomiast, zarówno te z dalszego, jak i bliższego otoczenia strefy bezkomórkowej, uzyskują zdolność ruchu i z czasem wypełniają tę strefę, przynosząc ze sobą elementy ważne dla jej odbudowy. Są to pobudzone do ruchu komórki histiocytarne układu RE rogówki<sup>7, 8</sup>.

Obserwację mechanizmu działania niskiej temperatury postanowiliśmy przeprowadzić obecnie w badaniach rogówki zdrowej.

Chcielibyśmy więc na modelu rogówki zdrowej wykazać, że podobnie jak w rogówce dotkniętej zakażeniem wirusowym można wywołać zastosowaniem zimna zarówno strefę bezkomórkową, jak i pobudzić układ siateczkowo-śródbłonkowy rogówki do uruchomienia swych elementów i rozpoczęcia procesu odnowy tej strefy. Do identyfikacji komórek układu siateczkowo-śródb-

blonkowego wykorzystano zjawisko ultrafagocytozy, czyli zdolność magazynowania srebra przez histiocyty.

Chcielibyśmy wykazać, że mechanizm działania krioterapii na zdrową rogówkę nie różni się od mechanizmu działania krioterapii na rogówkę zakażoną, np. opryszczką<sup>1</sup>. Zarówno bowiem w zdrowej, jak i zakażonej rogówce po krioterapii powstaje strefa bezkomórkowa i dochodzi do uruchomienia układu RE.

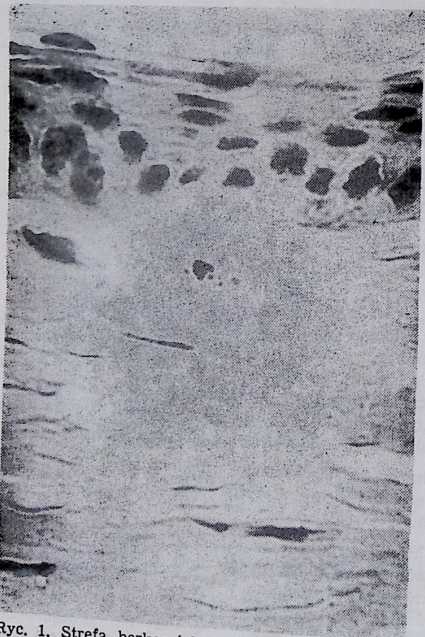
Chcielibyśmy również wykazać, że mechanizm ten nie uszkadza zdrowej rogówki.

#### METODYKA

Badania przeprowadzono u królików albinosów, u których w znieczuleniu miejscowym przeprowadzono krioterapię zdrowej rogówki krioplikatorem oziębionym do około  $-79^{\circ}\text{C}$ , przykładając jego kulkowe zakończenie o średnicy 2,5 mm do uprzednio znieczulonej rogówki na przeciąg około 7 s. Zabieg ten powtarzano kilkakrotnie by objąć w ten sposób  $\frac{1}{3}$  środkowej części rogówki. Po ukończeniu krioplikacji pozostawał na powierzchni rogówki nieznaczny obrzęk i niekiedy drobne ubytki nabłonka. W krótkim czasie rogówka powraca do wyglądu prawidłowego. Do worka spojówkowego zakraplano co 12 h 1% roztwór azotanu srebra. Rogówki pobierano do badania histologicznego 2, 3, 4 i 5 dnia po krioterapii. Preparaty barwiono hematoksyliną i eozyną.

#### WYNIKI I OMÓWIENIE

W 2 dniu w rozległej strefie bezkomórkowej istoty właściwej rogówki stwierdzono nieliczne komórki istoty właściwej bez ziarnistości. Dopiero od 3 do 5 dnia pojawiają się od brzoza strefy bezkomórkowej okrągłe



Ryc. 1. Strefa bezkomórkowa istoty właściwej rogówki z pojawiającymi się z otoczenia komórkami zawierającymi ziarnistości srebra. Pow. około 600X.



Ryc. 2. Śródkomórkowe ziarnistości srebra nie rozpuszczają się pod wpływem amoniaku. Pow. około 600X.

i owalne komórki, z których pojedyncze zawierają ziarnistości srebra. U większości z nich obserwuje się nieznaczną liczbę ziarnistości, tak że można było (ryc. 1) je policzyć. Ziarnistości srebra śródkomórkowe nie rozpuszczają się pod wpływem amoniaku, są one więc utworzone ze srebra metalicznego (ryc. 2). W 5 dniu obszar bezkomórkowy zmniejszył się znacznie, a rogówka nie traciła swej przezroczystości.

Jak z powyższych obserwacji wynika, mechanizm korzystnego wpływu niskiej temperatury na ustępowanie zmian chorobowych rogówki zakażonej wirusem opryszczki<sup>1</sup> może być ujawniony również i w zdrowej rogówce. Wywołana zimnem strefa bezkomórkowa odnawia się bowiem, dzięki pobudzeniu aktywności komórek wędrujących w stanie spoczynku czyli właściwych histiocytoz. Magazynują one w swej plaźmie ziarenka srebra i mogą w ten sposób być wykazane oraz zostać zaliczone do układu RE rogówki.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Aschoff A.: cyt. wg 2. — 2. Krwawicz T.: O właściwościach koloidopeptycznych komórek rogówki. Pol. Tyg. Lek. 1: 3—21 (1956). — 3. Krwawicz T.: The reticulo-endothelial system of the cornea. Brit. J. Ophthal. 6: 421—423 (1947). — 4. Krwawicz T.: Zastosowanie niskiej temperatury w leczeniu opryszczki rogówki. Klin. oczna 34: 435—439 (1964). — 5. Krwawicz T.: Badania nad mechanizmem działania krioterapii w doświadczalnej opryszczce rogówki. Klin. oczna 90: 154—155 (1988). — 6. Maximow W.: cyt. wg 2. — 7. Zagórka U.: Experimental investigations on the condition of the corneal endothelium after cryotherapy of herpes simplex keratitis. Ann. Ophthal. 12: 203—206 (1980).

Praca wpłynęła: 18.12.1987 (nr 5301).

ZARÓWNO jaskra, jak i cukrzyca upośledzają przepływ krwi w krążeniu rzęskowym, przy czym stopień upośledzenia zwiększa się wraz z postępem każdej z tych chorób.

W poprzednich pracach<sup>1-3</sup> wykazałyśmy, stosując metodę ultrasonografii dopplerowskiej pulsacyjnej, zogniskowanej (u.d.p.z.), że zarówno w cukrzycy, jak i w jaskrze dochodzi do obniżenia prędkości przepływu krwi (p.p.k.) i wzrostu wskaźników pulsacji w tętnicach rzęskowych tylnych (tt.r.t.), przy czym zmiany te korelują ze stopniem zaawansowania jaskrowego zaniku nerwu wzrokowego oraz angio- i retinopatii cukrzycowej.

Wydaje się interesująca ocena, na ile wspomniane zaburzenia krążenia są spotęgowane u chorych ze skojarzonym występowaniem jaskry i cukrzycy.

#### MATERIAŁ I METODYKA

Przeprowadzono 46 badań u 30 chorych w wieku 46 do 78 lat leczonych z powodu jaskry i cukrzycy. Część chorych była badana kilkakrotnie przy różnych poziomach ciśnienia śródgałkowych, przed i po leczeniu farmakologicznym lub chirurgicznym.

U każdego chorego wykonano pełne badanie okulistyczne, niezbędne dla ustalenia rozpoznania i stopnia zaawansowania jaskry oraz cukrzycy.

U 26 chorych (52 oczu) rozpoznano jaskrę pierwotną — prostą, z otwartym kątem przesączania. U 4 chorych (4 oczu) jaskra stanowiła powikłanie cukrzycy — stwierdzono nowotwórstwo naczyń w tęczęwce i kącie przesączania.

W zależności od stopnia jaskrowego zaniku nerwu wzrokowego, zbadane oczy podzielono na dwie grupy: I/II — oczy z prawidłowym nerwem wzrokowym lub z początkowym zanikiem: z mroczkami lub zaczynającym się zwężeniem pola widzenia od obwodu, szczególnie dla barwy czerwonej, z pogłębioną, poszerzoną i przesuniętą do nosa wnęką naczyniową; III/IV — oczy z częściowym lub zaawansowanym zanikiem nerwu wzrokowego: z postępującym zawężaniem pola widzenia aż do lunetowatego, z bladą, zagłębioną tarczą oraz z zanikiem naczyńki okolicy tarczowej.

W zależności od stopnia zaawansowania zmian cukrzycowych na dnie oka, oczy podzielono na 5 grup: 1 i 2 — oczy ze zmianami naczyniowymi w siatkówce typowymi dla cukrzycy, o różnym stopniu nasilenia; 3 — oczy z retinopatią okolicy plamki i zmianami naczyniowymi; 4 — oczy ze zmianami proliferacyjnymi w szklistce i siatkówce; 5 — oczy ze zmianami stwardnieniowymi naczyń siatkówki, bardziej typowymi dla miażdżycy niż cukrzycy.

Ciśnienie śródgałkowe (c.s.) badano tonometrem Schiöta. Pole widzenia oznaczano polomierzem Goldmanna. Zmiany na dnie oka oceniano oftalmoskopem i w części przypadków przy użyciu trójlustra Goldmanna.

Metodą u.d.p.z., aparatem TC-2-64 z sondami o częstotliwości 2,0 i 8,0 MHz, z wmontowanymi soczewkami polistyrolowymi skupiającymi wiązkę ultradźwiękową odpowiednio na głębokościach 50 i 25 mm, badano p.p.k. w syfonie tętnicy szyjnej wewnętrznej (s.t.sz.w.) i w

Z Kliniki Okulistycznej AM w Łodzi, kierownik: prof. dr med. Irena Swietliczko

Reprint requests: Dr med. Ewa Augustyniak, ul. Kniaziewicza 4 m. 42; 91-347 Łódź, Poland

EWA AUGUSTYNIAK i IRENA SWIETLICZKO

## Krążenie rzęskowe w jaskrze skojarzonej z cukrzycą

### CILIARY CIRCULATION IN GLAUCOMA COMBINED WITH DIABETES

The speed of blood perfusion and the pulsation curve in ciliary arteries was checked by the method of Doppler's pulsating focused ultrasonography in 30 patients aged 46—78 years treated for glaucoma and diabetes. The data obtained were compared with analogical data in nondiabetic patients with glaucoma. It was established that the increase of the intraocular pressure caused a larger and earlier impairment of the regulating mechanism of the ciliary microcirculation in diabetic patients with glaucoma in comparison with the group of glaucomatous patients without diabetes. Particularly high values of pulsation indexes for ciliary arteries were observed in eyes with glaucoma and with diabetic changes rated as the fifth group of diabetic changes.

HASŁA: ultrasonografia dopplerowska pulsacyjna zogniskowana, tętnice rzęskowe tylne, prędkość przepływu krwi, wskaźnik pulsacji i przenoszenie pulsacji, jaskra, cukrzyca

KEY WORDS: Doppler's pulsating focused ultrasonography, posterior ciliary arteries, pulsation index, glaucoma, diabetes

tt.r.t. Technika badania opisano w poprzednich pracach<sup>1-3</sup>.

Określano także wskaźnik pulsacji (w.p.) i przenoszenia pulsacji (w.p.p.) dla tt.r.t. w celu oszacowania oporów w mikrokrążeniu rzęskowym i oceny wydolności mechanizmów regulacyjnych<sup>4-6</sup>.

#### WYNIKI I OMÓWIENIE

U 4 chorych z jaskrą wklajającą (jaskra IV, cukrzyca 4) c.s. było powyżej 50 mm Hg. Średnia p.p.k. w tt.r.t. wynosiła  $3,70 \pm 0,58$  cm/s, wskaźnik pulsacji dla tt.r.t. —  $3,50 \pm 0,37$  oraz wskaźnik przenoszenia pulsacji dla tt.r.t. —  $3,46 \pm 0,50$ . Wartości te nie różniły się w sposób statystycznie znamienny od analogicznych wartości stwierdzanych u chorych z IV stopniem zmian jaskrowych bez cukrzycy.

Istotność różnic między ocenianymi parametrami weryfikowano testem Studenta na poziomie istotności 0,05.

U pozostałych chorych z jaskrą prostą c.s. było poniżej 35 mm Hg. W 29 oczach stwierdzono zmiany jaskrowe I/II stopnia, w 23 oczach — zmiany jaskrowe III/IV stopnia.

Tabele I—III przedstawiają zachowanie się parametrów przepływu krwi w tt.r.t. u chorych z jaskrą prostą przy różnych poziomach c.s. w poszczególnych grupach zmian jaskrowych i cukrzycowych.

Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy między p.p.k. i wartościami w.p. i w.p.p. dla tt.r.t. u chorych z początkowymi zmianami jaskrowymi (I/II) i 2 oraz 3 stopniem zmian cukrzycowych a analogicznymi wartościami u chorych z jaskrą bez cukrzycy przy c.s. do 25 mm Hg, jakkolwiek wartości tych parametrów są nieco niższe (p.p.k.) lub wyższe (w.p. i w.p.p.) u chorych z towarzyszącą cukrzycą. Przy wzroście c.s. powy-