

!!! UWAGA !!!

TAKA OKAZJA ZDARZA SIĘ TYLKO RAZ

Jeśli do dnia 30 czerwca 1999 roku
zakupisz w przedsprzedaży przygotowywaną przez nas

książkę autorstwa

prof. dr hab. Marii Hanny Niżankowskiej

pt.

„**PODSTAWY OKULISTYKI**”

(wyd. II poprawione i uzupełnione)

otrzymasz

ABSOLUTNIE BEZPŁATNIE

1 egz. książki „Soczewki kontaktowe”

lub

1 egz. książki „Atlas topografii rogówki”

(do wyboru)

Cena 1 egzemplarza

„Podstaw okulistyki”

90,00 zł

Dodatkowe informacje mogą Państwo uzyskać
w biurze Wydawnictwa

51-423 Wrocław, ul. Olsztyńska 3

tel. (071) 325 35 61, tel./fax (071) 325 42 01

Konto: Gospodarczy Bank Południowo-Zachodni S.A. we Wrocławiu
nr 19301073-20428-27001-1



VOLUMED

Prace poglądowe

Klinika Oczna 1999, 101 (2): 145-147
ISSN 0023-2157 Indeks 362 646

Możliwości wykorzystania wyników najnowszych badań doświadczalnych w leczeniu krótkowzroczności postępującej

The possibilities of using the newest experimental results
in the progressive myopia treatment

Damian Czepita

Abstract: Most recent experimental results concerning the pathomechanism of myopia are discussed. Anatomical, physiological, and biochemical changes taking place in the eye with experimental myopia are described. Special attention is focused on the following substances inhibiting the progress of experimental myopia: apomorphine, reserpine, 6-hydroxydopamine, atropine, pirenzepine, chlorpyrifos, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid, kainic acid, naloxane, formoguanamine, gentamicin, sodium iodate, central and peripheral antagonist of vasoactive intestinal polypeptide, basic fibroblast growth factor. The possibilities of the above-mentioned pharmacological agents in the progressive myopia treatment are indicated.

Słowa kluczowe: krótkowzroczność doświadczalna, krótkowzroczność postępująca

Key words: experimental myopia, progressive myopia

Pierwsza wzmianka na temat krótkowzroczności pochodzi z III wieku p.n.e., kiedy to Arystoteles zauważył, że ludzie krótkowzroczni mrugają i piszą z bliska. W 1761 r. Morgagni wykazał, że w krótkowzroczności dochodzi do wydłużenia osi gałki ocznej, a w 1769 r. Guerin wysunął hipotezę, że w krótkowzroczności występuje zwiększone napięcie akomodacji. W 1864 r. Donders stwierdził, że krótkowzroczność jest dziedziczona. Trzy lata później Cohn na podstawie wyników badań masowych udowodnił, że stopień krótkowzroczności i liczba krótkowidzów zwiększa się ze stażem szkolnym. W 1871 r. Mannhardt wysunął sugestię, że

krótkowzroczność może być spowodowana wzmożoną konwergencją (5).

Mimo intensywnych i długotrwałych badań nad patomechanizmem krótkowzroczności, poznano zaledwie kilka parametrów biochemicznych związanych z przebiegiem tego schorzenia. Ustalono, że w krótkowzroczności postępującej dochodzi do: wzrostu aktywności hialuronidazy we krwi, wzrostu wydzielania kwasnych mukopolisacharydów w moczu, wzrostu poziomu hormonu wzrostowego (STH), wzrostu poziomu kortyzolu we krwi, spadku wydzielania 17-hydroksykortykosteroidów w moczu, spadku poziomu testosteronu we krwi u mężczyzn, nadmiernego wzrostu sekrecji 17 β -estradiolu w pierwszej połowie i znacznego spadku w drugiej połowie cyklu miesięcznego u kobiet, znacznego spadku sekrecji progesteronu w pierwszej połowie i nadmiernego wzrostu w drugiej połowie cyklu miesięcznego u kobiet, wzrostu aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, wzrostu wydzielania nieorganicznej fosfatazy w moczu, spadku poziomu związków wapnia i fosforu we krwi, wzrostu stężenia większości aminokwasów

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

Autor dziękuje Profesorowi Richardowi A. Stone z Department of Ophthalmology, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA za cenne uwagi.

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

we krwi, spadku stężenia miedzi w twardówce oraz wzrostu ilości wolnych rodników w szklistce (1, 5, 15).

Mimo iż około 1,3 miliarda ludzi cierpi na krótkowzroczność, wiemy niewiele na temat jej patogenezы. Do tej pory nie opracowano żadnej skutecznej metody leczenia krótkowzroczności. Podano jedynie wiele metod postępowania w takich przypadkach. Dlatego też dużą nadzieję budzą badania nad patomechanizmem krótkowzroczności doświadczalnej.

Badania krótkowzroczności doświadczalnej zostały zapoczątkowane w 1975 r. przez Davida H. Hubela i Torstena N. Wieselę z Harvard University, którzy – prowadząc badania nad plastycznością kory wzrokowej, przypadkowo stwierdzili, że zeszcienie lub zaslonięcie szpary powiekowej u młodych małp wywołuje nadmierny wzrost gałki ocznej. W 1981 r. Hubel i Wiesel otrzymali Nagrodę Nobla za całokształt badań nad budową, funkcją i rozwojem kory wzrokowej. Zaobserwowany przez nich intensywny wzrost gałki ocznej po zeszcieniu lub zaslonięciu szpary powiekowej nie był związany z głównym nurtem ich badań naukowych. Badacze ci od razu doszli jednak do wniosku, że odkrycie to może mieć duże znaczenie kliniczne. Dlatego też przeprowadzili wiele badań kontrolnych, które później potwierdzili obserwacjami klinicznymi. U dzieci z opadnięciem powiek i bielmem rogówki stwierdzili częstsze występowanie krótkowzroczności (13, 15).

W 1977 r. rozpoczęto intensywne badania krótkowzroczności na małpach, kotach, ryjówkach, wiewiórkach i kurczakach. Tego typu doświadczenia były wykonywane w laboratoriach kierowanych przez Güntera K. von Noordena z Texas Children's Hospital, Elio Raviolę z Harvard University, Joshua Wallmana z City University of New York i wielu innych badaczy (13, 15).

W 1988 r. Alan M. Laties i Richard A. Stone z University of Pennsylvania odkryli, że w przebiegu krótkowzroczności doświadczalnej dochodzi do zmian w metabolizmie siatkówki i jako pierwsi na świecie rozpoczęli badania nad substancjami hamującymi postęp krótkowzroczności doświadczalnej (10, 13, 15).

W następstwie wielu badań przeprowadzonych w różnych ośrodkach stwierdzono, że w przebiegu krótkowzroczności doświadczalnej dochodzi do następujących zmian anatomicznych: wydłużenia osi gałki ocznej, wzrostu średnicy gałki w równiku, wzrostu głębokości komory przedniej, wzrostu promienia krzywizny rogówki, spadku grubości i bardziej luźnego ułożenia więzadełek Zinna, spadku grubości siatkówki, naczyńki i twardówki, zmian zwyrodnieniowych w obrębie siatkówki, naczyńki i nerwu wzrokowego, pęknięć błony Brucha i naczyń naczyńki, wydłużenia i poszerzenia członów zewnętrznych pręcików, poszerzenia członów wewnętrznych i uszkodzenia członów zewnętrznych czopków, spadku grubości włókien kolagenowych twardówki, wzrostu grubości warstwy chrzęstnej (wewnętrznej) twardówki, połączonego ze spadkiem gęstości komórkowej i wzrostem liczby komórek dwujądrowych oraz spadku grubości warstwy włóknistej (zewnętrznej) twardówki (2-4, 6-15).

Powyższe zestawienie wskazuje na duże podobieństwo zmian anatomicznych zachodzących w krótkowzroczności doświadczalnej do zmian anatomicznych w przebiegu krótkowzroczności postępującej u ludzi.

Stwierdzono także, iż w krótkowzroczności doświadczalnej dochodzi do następujących zmian biochemicznych w siatkówce: spadku poziomu 3,4-dihydroksyfenyloalaniny (DOPA), dopaminy (DA) i kwasu droksofenyloalaniny (DOPAC), wzrostu poziomu wazoaktywnego polipeptydu jelitowego (VIP), wzrostu ilości mRNA specyficznego dla VIP w komórkach amakrynowych, wzrostu ilości transformującego czynnika wzrostu $\beta 2$. W nabłonku barwnikowym i naczyńki zaobserwowano wzrost ilości transformującego czynnika wzrostu $\beta 2$ (10, 11, 13-15).

W twardówce stwierdzono natomiast wzrost ilości białek rozpuszczalnych w wodzie i stopnia uwodnienia twardówki, wzrost aktywności prozelatynazy i żelatynazy, wzrost syntezy kolagenu, wzrost syntezy DNA i proteoglikanów w warstwie chrzęstnej (wewnętrznej), spadek syntezy DNA i proteoglikanów w warstwie włóknistej (zewnętrznej), spadek ilości hydroksyproliny, wzrost ilości glikozaminoglikanów, spadek aktywności inhibitorów tkankowych metaloproteinaz, spadek ilości zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów, wzrost ilości transformującego czynnika wzrostu $\beta 2$ (3, 6, 9, 13, 15).

Dlatego też obecnie przyjmuje się, że spadek grubości siatkówki, naczyńki i twardówki w przebiegu krótkowzroczności doświadczalnej nie jest następstwem prostego rozciągania gałki ocznej pod wpływem podwyższonego ciśnienia śródgałkowego, ale jest wynikiem wielu przekształceń i przemian zachodzących w wyżej wymienionych tkankach pod wpływem patologicznych bodźców świetlnych padających na siatkówkę.

W 1993 r. Weiss i Schaeffel (14) zaobserwowali, że oczy kurcząt wydłużają się za dnia (o 0,13 mm/dobę), a skracają się w nocy (o 0,04 mm/dobę). Synteza prekursorów twardówkowych jest natomiast wyższa w nocy niż za dnia (3). Założenie gogli kurczakom zaburza wyżej opisany rytm wzrostu oka. Wówczas gałki oczne kurczaków rosną za dnia i w nocy ze średnią prędkością 0,16 mm/dobę (14). Wskazuje to na fakt, że krótkowzroczność doświadczalna jest wynikiem braku hamowania wzrostu oka w nocy i zależy od warunków oświetleniowych, a nie od rytmu okołodobowego (3, 8, 14).

Opierając się na wyżej opisanych zmianach anatomicznych, fizjologicznych i biochemicznych, badacze całego świata próbowali ustalić, jakie środki hamują postęp krótkowzroczności doświadczalnej. Do tej pory zaobserwowano, że krótkowzroczność doświadczalna nie występuje u zwierząt przetrzymywanych przez całą dobę w warunkach adaptacji dziennej lub nocnej oraz u zwierząt, których oczy pobudzane były prawidłowymi bodźcami wzrokowymi. Postęp krótkowzroczności doświadczalnej jest hamowany w wyniku podawania następujących środków farmakologicznych: apomorfiny (agonisty receptorów dopaminowych, a zwłaszcza receptorów D_2), rezerpiny (alkaloidu rauwolfii, uniemożliwiającego magazynowanie amin katecholowych i serotoniny w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym), 6-hydroksydopaminy (substancji hamującej hydroksylazę tyrozyny i niszczącej strukturę zakończeń przedsulnych), atropiny (antagonisty receptorów muskarynowych), pirenzepiny (antagonisty receptorów muskarynowych M_1), chlorpirifosu (substancji hamującej esterazę cholinową), kwasu α -amino-3-hydroksy-5metylo-4-izoksazolo-4-propionowego i kwasu kainowego (agonistów recepto-

row AMPA-kainowych), naloksanu (antagonisty receptorów opioidowych), formoguanaminy (substancji hamującej produkcję proliny i glutaminianu, prowadzącej do spadku grubości naczyńki, zmian zwyrodnieniowych w fotoreceptorach i nabłonku barwnikowym siatkówki), gentamycyny (antybiotyku uszkadzającego fotoreceptory), jodanu sodu (substancji uszkadzającej komórki nabłonka barwnikowego siatkówki), centralnego antagonisty VIP (hybrydyzowanego peptydu składającego się z zakończenia C cząsteczki VIP połączonego seryjnie z zakończeniem N neurotenzyny), obwodowego antagonisty VIP (4CI-D-Phe⁶, Leu¹⁷), zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów (czynnika wzrostu połączonego z heparyną) (2, 4, 12, 13, 15).

Ponieważ patomechanizm krótkowzroczności doświadczalnej jest zbliżony do patomechanizmu krótkowzroczności postępującej (1, 5, 13, 15), wymienione wyżej substancje można traktować jako potencjalne leki hamujące postęp krótkowzroczności u ludzi. Szczególną nadzieję badacze budzą apomorfina i pirenzepina. Stwierdzono bowiem, że podawanie apomorfiny w postaci iniekcji podspojówkowych, doszkliskowych, a nawet w postaci kropli hamuje postęp krótkowzroczności doświadczalnej u małp i kurczaków (12, 13, 15). Pirenzepina podawana podspojówkowo lub doszkliskowo hamuje natomiast postęp krótkowzroczności u ryjówek i kurczaków (2, 13, 15). W tej chwili w laboratoriach firm farmaceutycznych trwają badania nad wprowadzeniem apomorfiny i pirenzepiny na rynek.

W 1995 r. Schaeffel (13) zebrał wyniki różnorodnych badań anatomicznych, fizjologicznych i biochemicznych w jeden model interpretujący przemiany zachodzące w oku z krótkowzrocznością doświadczalną. Według tego autora, po pobudzeniu komórek receptorowych bodźcami świetlnymi i po przejściu potencjałów czynnościowych przez układ neuronalny siatkówki dochodzi do uwalniania dopaminy z komórek amakrynowych. Proces ten jest antagonizowany przez AMPA, VIP, acetylocholinę i enkefalinę. Dochodzi wówczas do wzmożonego uwalniania dopaminy z komórek amakrynowych i zahamowania postępu krótkowzroczności doświadczalnej. Substancją hamującą nadmierny wzrost gałki ocznej jest również uwalniany przez komórki amakrynowe siatkówki zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów oraz transformujący czynnik wzrostu $\beta 2$.

Niestety, do tej pory nie poznano wszystkich procesów zachodzących w przebiegu krótkowzroczności doświadczalnej. Dlatego też model zaproponowany przez Schaeffla jest jeszcze bardzo niedoskonały i nie tłumaczy wielu problemów. Mimo wszystko postęp w badaniach jest ogromny. Dlatego też można mieć nadzieję, że w najbliższych kilkunastu latach zostanie opracowa-

na nowa skuteczna farmakologiczna metoda leczenia krótkowzroczności postępującej u ludzi.

Piśmiennictwo

- Balacco-Gabrieli C.: *The etiopathogenesis of degenerative myopia*. Ann. Ophthalmol., 1983, 15, 312-314.
- Cottrill C.L., McBrien N.A.: *The M_1 muscarinic antagonist pirenzepine reduces myopia and eye enlargement in the tree shrew*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1996, 37, 1368-1379.
- Devadas M., Morgan L.: *Light controls scleral precursor synthesis*. NeuroReport, 1996, 7, 2010-2012.
- Geller A.M., Abdel-Rahman A.A., Peiffer R.L., Abou-Donia M.B., Boyes W.K.: *The organophosphate pesticide chlorpyrifos affects form deprivation myopia*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1998, 39, 1290-1294.
- Goldschmidt E.: *On the etiology of myopia: an epidemiologic study*. Acta Ophthalmol., 1968, 98, suppl., 1-172.
- Guggenheim J.A., McBrien N.A.: *Form-deprivation myopia induces activation of scleral matrix metalloproteinase-2 in tree shrew*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1996, 37, 1380-1395.
- Hirata A., Negi A.: *Lacquer crack lesions in experimental chick myopia*. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1998, 236, 138-145.
- Hoffmann M., Schaeffel F.: *Melatonin and deprivation myopia in chickens*. Neurochem. Int., 1996, 1, 95-107.
- Kusakari T., Sato T., Tokoro T.: *Regional scleral changes in form-deprivation myopia in chicks*. Exp. Eye Res., 1997, 64, 465-476.
- Pendrak K., Nguyen T., Lin T., Capehart C., Zhu X., Stone R.A.: *Retinal dopamine in the recovery from experimental myopia*. Curr. Eye Res., 1997, 16, 152-157.
- Rohrer B., Iuvone P.M., Stell W.K.: *Stimulation of dopaminergic amacrine cells by stroboscopic illumination or fibroblast growth factor (bFGF, FGF-2) injections: possible roles in prevention of form-deprivation myopia in the chick*. Brain Res., 1995, 686, 169-181.
- Rohrer B., Spira A.W., Stell W.K.: *Apomorphine blocks form-deprivation myopia in chickens by a dopamine D_2 -receptor mechanism acting in retina or pigment epithelium*. Vis. Neurosci., 1993, 10, 447-453.
- Schaeffel F.: *Feinsteuerung des Augenlängenwachstums durch Sehen*. Neuroforum, 1995, 4, 12-21.
- Weiss S., Schaeffel F.: *Diurnal growth rhythms in the chicken eye: relation to myopia development and retinal dopamine levels*. J. Comp. Physiol. [A.], 1993, 172, 263-270.
- Zadnik K., Mutti D.O.: *Incidence and distribution of refractive anomalies*. [w:] red. Benjamin W.J., Borish I.M.: *Borish's clinical refraction*. W.B. Saunders, Philadelphia, 1998, 30-46.

Praca wpłynęła do Redakcji 30 marca 1998 r. (661)