

(131)

Nerwowa i hormonalna regulacja produkcji i wydzielania łez

Neuronal and hormonal regulatory mechanisms of tears production and secretion

Małgorzata Mrugacz, Nella Żywalewska, Alina Bakunowicz-Łazarczyk

Z Kliniki Okulistyki Dziecięcej Akademii Medycznej w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. n med. Alina Bakunowicz-Łazarczyk

Summary: The ocular surface, tear film, lacrimal glands act as a functional unit to preserve the quality of the refractive surface of the eye, and to resist injury and protect the eye against bodily and environmental conditions. Homeostasis of this functional unit involves neuronal and hormonal regulatory mechanisms. The eye appears to be a target organ for sex hormones, particularly the androgen, as they modulate the immune system and trophic functions of the lacrimal and Meibomian glands.

Słowa kluczowe: film łzowy, powierzchnia oka, homeostaza.

Key words: tear film, ocular surface, homeostasis.

Powierzchnia oka jest stale narażona na działanie czynników zewnętrznych: środowiskowych (wiatr, niska wilgotność powietrza), ciał obcych i mikroorganizmów (bakterie, wirusy, grzyby). Każde uszkodzenie delikatnych struktur narządu wzroku powoduje ryzyko utraty jego funkcji. Nawet niewielkie zapalenie w centralnej części rogówki, rozwijające się w wyniku działania mechanizmów naprawczych, może doprowadzić do utraty przezierności rogówki i do znacznego obniżenia ostrości wzroku, a nawet ślepoty.

Film łzowy, nabłonek rogówki, spojówki, powieki, gruczoły łzowe stanowią funkcjonalną jednostkę, której głównym zadaniem jest ochrona powierzchni oka i utrzymanie idealnej jakości powierzchni refrakcyjnej rogówki, a tym samym doskonałego widzenia. Działanie poszczególnych elementów tej jednostki podlega regulacji nerwowej, hormonalnej i immunologicznej. Wszystkie elementy pozostają w ścisłej zależności wobec siebie poprzez połączenia nerwowe, film łzowy, krew, hormony i cytokiny. Gwarantuje to przepływ informacji pomiędzy poszczególnymi strukturami, co pozwala na szybką i symultaniczną reakcję na bodźce stymulujące (16). Nawet niewielkie uszkodzenie nabłonka rogówki powoduje złożoną reakcję: odruchowe wydzielanie łez, zmianę składu filmu łzowego, rozszerzenie naczyń spojówki, zwiększenie aktywności mitotycznej komórek rąbka rogówki. Najbardziej dynamiczną strukturą tej jednostki jest film łzowy, którego produkcja i przepływ są niezbędne do utrzymania prawidłowej powierzchni oka. Film łzowy jest zbudowany z trzech warstw: zewnętrznej lipidowej, środkowej wodnej i wewnętrznej śluzowej.

Jednostka funkcjonalna, którą tworzą: film łzowy, nabłonek rogówki i rąbka rogówki, komórki nabłonka spojówki, komórki śluzowe spojówki, połączenia śluzowo-skinne powieki, gruczoły Meiboma i gruczoły łzowe, jest układem pozostającym w równowadze. Poszczególne elementy tej jednostki podlegają mechanizmom zwrotnym. Naruszenie homeostazy tego układu przez różne czynniki patogenne może zapoczątkować błędne koło zaburzeń powierzchni oka (16).

Regulacja nerwowa

Powierzchnia oka jest bardzo bogato unerwiona – w rogówce znajduje się 20-40 razy więcej zakończeń nerwowych niż w miążdże zębowej. Spojówka nie odbiera bodźców tak silnie jak rogówka, ale odbiera czucie bólu i wahania temperatury (22). Stymulacja powierzchni oka inicjuje wysyłanie sygnałów nerwowych, które w rezultacie powodują zwiększenie wydzielania warstwy wodnej, śluzowej i lipidowej filmu łzowego.

Podstawowe wydzielanie łez jest rezultatem stałej stymulacji zakończeń nerwowych przez czynniki środowiskowe, chociaż te sygnały są odbierane poniżej poziomu percepcji. Czynnikiem inicjującym uzupełnienie warstwy wodnej filmu łzowego (warstwa śluzowa i lipidowa pozostają niezmienione) jest przerwanie filmu łzowego. Gdy oko dłuższy czas jest pozbawione możliwości mrugania, warstwa wodna zaczyna wysychać, co powoduje zbliżanie do siebie warstwy lipidowej i śluzowej. Śluz zanieczyszczony lipidami zaczyna zatracać swą hydrofilność i film łzowy zaczyna ulegać przerywaniu, co stymuluje odruch mrugania i odnowienie warstwy wodnej filmu łzowego (21,22).

Wzmoczone, odruchowe wydzielanie łez może być wynikiem pobudzenia nerwu trójdzielnego (podrażnienie rogówki i spojówki), nerwu wzrokowego (silny bodziec świetlny) i nerwu węchowego (drażniące zapachy). Wzmoczone wydzielanie łez występuje również pod wpływem bodźców psychicznych (emocje, płacz histeryczny) (13).

Włókna czuciowe rogówki i spojówki biegną wzdłuż gałęzi ocznej nerwu trójdzielnego (V) przez zwój nerwu V do jądra n. V zlokalizowanego w pniu mózgu, a następnie do jądra łzowego w moście. Tu biorą początek włókna ośrodkowe przywspółczulne i współczulne. Włókna przywspółczulne drogą nerwu twarzowego (VII) kierują się do zwoju skrzydłowo-podniebiennego, skąd jako włókna przywspółczulne pozazwojowe drogą nerwu jarzmowego i gałęzi łączącej z nerwem jarzmowym, a następnie drogą nerwu łzowego osiągają gruczoł łzowy. Włókna współczulne przedzwojowe biegną natomiast do gruczołu łzowego przez zwój szyjny górny.

Narząd łzowy jest unerwiony głównie przez układ przywspółczulny (w którym neurotransmiterami są acetylocholina – Ach i naczynioaktywny polipeptyd jelitowy – VIP), a w mniejszym stopniu przez układ współczulny (neurotransmitery: neuropeptyd Y i noradrenalina – NA) oraz unerwienie czuciowe z n. V (neurotransmitter: substancja P) (14,20). Jak dowiodły prace Seifferta i Spitznasa, gruczoły dodatkowe Wolfringa i Kraussego są unerwione głównie przez włókna przywspółczulne, w mniejszym zaś stopniu przez włókna współczulne (19).

Układ współczulny reguluje podstawowe, stałe wydzielanie przez gruczoł łzowy zagęszczonego płynu łzowego bogatego w składniki mineralne, białko i enzymy (tak zwanego płynu łzowego podstawowego). Układ przywspółczulny natomiast reguluje wydzielanie odruchowe dużych ilości wodnistej płynu łzowego (14).

Neurotransmitery działają przez aktywację różnych receptorów błonowych, które są obecne na większości komórek gruczołowych. Acetylocholina, pobudzając receptory muskarynowe podtypu M3, stymuluje wydzielanie wody, protein i elektrolitów z gruczołu łzowego (2). Udowodniono także, że cholinergiczna stymulacja powoduje wzrost stężenia laktoferyny i EGF we łzach i w tkankach łzowych (26). Acetylocholina, wiążąc się z receptorem muskarynowym na komórkach gruczołowych poprzez białko G, aktywuje fosfolipazę C, co w rezultacie powoduje wzrost 3-fosfatydyloinozytolu (IP3) i diacyloglicerolu (DAG). IP3 indukuje uwalnianie jonów wapnia (Ca²⁺) z magazynów wewnątrzkomórkowych i otwarcie kanałów błonowych dla Ca²⁺, co w rezultacie powoduje otwarcie zależnych od Ca²⁺ kanałów K⁺ i Cl⁻. Zakończenia nerwowe, które uwalniają VIP, zostały stwierdzone w pobliżu błony podstawnej komórek nabłonka spojówki i wydają się aktywować syntezę i wydzielanie mucyny przez komórki kubkowe. VIP działa przez aktywację cykazy adenylowej, co powoduje wzrost stężenia cAMP, aktywację kinazy proteinowej A, fosforylację protein i sekrecję białek (9).

W regulacji produkcji łez może również brać udział tlenek azotu (NO), którego obecność stwierdzono we włóknach nerwowych autonomicznych i czuciowych gruczołu łzowego oraz włóknach przed- i pozazwojowych zwoju skrzydłowo-podniebiennego. Punktem uchwytu dla tlenu azotu w narządzie łzowym wydają się naczynia krwionośne, komórki gruczołowe, włókna nerwowe i komórki mioepitelialne gruczołu łzowego. NO reguluje wydzielanie łez poprzez różne mechanizmy, które nadal pozostają przedmiotem dyskusji. Prawdopodobnie wpływa na transmisję w obrębie układu parasympatycznego i/ lub sympatycznego, stymuluje właściwości kurczliwe komórek mioepitelialnych, zwiększając uwalnianie składników wydzielniczych łez, poprzez zaś rozszerzenie naczyń krwionośnych zwiększa przepływ krwi przez gruczoł łzowy (3).

Spośród innych neurotransmiterów wpływających na wydzielanie łez należy zwrócić uwagę na metenkefalinę, leukenkefalinę i receptory sigma. Pełnią one funkcje regulacyjne, pobudzające lub hamujące, zależnie od ich interakcji z innymi mediatorami (2).

Regulacja hormonalna

Gałka oczna wydaje się punktem uchwytu dla hormonów płciowych. Świadczy o tym fakt, że zmiany hormonalne w okresie ciąży, menopauzy i podczas stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych prowadzą do zmian ilościowych i jakościowych produkowanych łez (2).

W gruczole łzowym, gruczołach Meiboma, spojówce i rogówce zidentyfikowano receptory różnych hormonów steroidowych (6). Główną rolę w wydzielaniu łez odgrywiają androgeny. Regulują one funkcje gruczołów Meiboma, które wykazują obecność specyficznych receptorów androgenów oraz mRNAs typu 1 i 25 alfa reduktazy, enzymu odpowiedzialnego za przemianę testosteronu do aktywnego 5 alfa dihydrotestosteronu.

Androgeny kontrolują ilość i jakość wydzielanych przez gruczoły Meiboma lipidów, będących podstawowym składnikiem zewnętrznej warstwy filmu łzowego. W rezultacie zapewniają stabilność filmu łzowego i chronią warstwę wodną filmu łzowego przed parowaniem. Niedobór androgenów prowadzi do dysfunkcji gruczołów Meiboma, niestabilności filmu łzowego i rozwoju objawów zespołu suchego oka związanych z nadmiernym parowaniem filmu łzowego. Deficyt androgenów niezależnie od płci może być wynikiem starzenia się, menopauzy, terapii antyandrogenowej, zespołu niewrażliwości na androgeny (CAIS – complete androgen insensitivity syndrome), a także może występować w przebiegu zespołu Sjögrena, tocznia układowego czy reumatoidalnego zapalenia stawów.

Androgeny regulują również układ immunologiczny i funkcje troficzne gruczołu łzowego (24). Mają silne działanie immunosupresyjne poprzez stymulację syntezy transformującego czynnika wzrostu beta (transforming growth factor beta – TGF beta), potężnego immunomodulatora i cytokiny przeciwzapalnej oraz poprzez redukcję cytokin prozapalnych: interleukiny 1-beta i czynnika martwicy nowotworu (tumor necrosis factor alfa – TNF-alfa) w gruczole łzowym (25). Istotną rolę odgrywa dihydrotestosteron (aktywna postać testosteronu), odkryty w gruczole łzowym, spojówce, rogówce i gruczołach Meiboma, który zapobiega degeneracji i zapaleniu gruczołu łzowego oraz zwiększa aktywność metaboliczną i wydzielanie łez (15). Dowiedziono również, że androgeny powodują wzrost syntezy i wydzielania IgA do płynu łzowego (23). Badania prowadzone na zwierzętach dowodzą, że ovariectomia powoduje degenerację gruczołu łzowego głównego na drodze apoptozy komórek gruczołowych. Zmianom tym zapobiega substytucja androgenowa, co potwierdza korzystny wpływ androgenów na film łzowy (15).

Estrogeny wydają się działać przeciwnie do androgenów: obniżają metabolizm i indukują regresję gruczołu łzowego, co w rezultacie prowadzi do redukcji wydzielania łez (25). Potwierdzają to badania stwierdzające, że kobiety po menopauzie, stosujące hormonalną terapię zastępczą (a w szczególności sam estrogen), nie wykazują poprawy w niedoborze łez (17). Jednak wpływ hormonalnej terapii zastępczej na stan filmu łzowego podlega dyskusji. Większość uczonych przychyliła się do stwierdzenia, że substytucja hormonalna w okresie menopauzy wpływa korzystnie na wydzielanie łez, zmniejszając objawy suchego oka (10). Potwierdzają to też badania wpływu hormonalnej terapii zastępczej na wzrost aktywności peroksydazy płynu łzowego (antyutleniaacza i enzymu przeciwbakteryjnego), biorącej udział w ochronie powierzchni oka (11).

Zaburzenia filmu łzowego dotyczą również tak powszechnych schorzeń endokrynologicznych, jak cukrzyca i choroby tarczycy.

Dowiedziono, że ponad 50% pacjentów z cukrzycą wykazuje objawy zespołu suchego oka. Świadczą o tym obniżone wartości czasu przerwania filmu łzowego (FBUT) u ponad 90% pacjentów z cukrzycą czy obniżenie podstawowego wydzielania łez w teście Schirmera u 26% pacjentów (18). U pacjentów z cukrzycą dochodzi do zmiany stężenia i jakości białek w porównaniu z osobami zdrowymi. Ponadto w badaniu cytologii impresyjnej stwierdzono utratę komórek kubkowych spojówki oraz łuskowatą metaplastę spojówki. Przyczyną zaburzeń filmu łzowego w przebiegu cukrzycy może być neuropatia obwodowa, której następstwami są obniżenie czułości spojówki i rogówki oraz zmniejszone odruchowe wydzielanie łez (4,8).

U ponad 50% pacjentów z objawami orbitopatii Gravesa-Basedowa dochodzi do wystąpienia objawów zespołu suchego oka (27). U chorych tych stwierdza się skrócenie czasu przerwania filmu łzowego, zmniejszenie wydzielania łez, nieprawidłowy wynik badania barwienia różem bengalskim oraz wzrost osmolarności płynu łzowego (5,7). Najnowsze badania wskazują, że przeciwciała swoiste dla hor-

monu stymulującego tarczycę (TSH) mogą wiązać się z receptorem TSH (TSHR) w gruczole łzowym i zaburzają przewodzenie bodźców stymulujących wydzielanie łez przez gruczoł łzowy (5).

Bardzo istotny, ze względu na możliwości leczenia, jest wpływ hormonów steroidowych na płyn łzowy. Ostatnie badania dotyczące wpływu miejscowego leczenia lekami stroidowymi wykazały zmniejszenie objawów zespołu suchego oka i poprawę parametrów klinicznych w teście Schirmera, barwieniu różem bengalskim i fluoresceiną oraz zwiększenie liczby komórek kubkowych w badaniu cytologii impresyjnej. Działanie przeciwzapalne leków steroidowych polega przede wszystkim na zmniejszeniu ekspresji HLA-DR komórek nabłonka poprzez zmniejszenie produkcji cytokin prozapalnych, takich jak interferon-gamma i czynnik martwicy nowotworów – alfa (1,12).

Rzetelne badanie okulistyczne wymaga całościowego spojrzenia na pacjenta. Zaburzenia filmu łzowego mogą mieć swoje źródło w fizjologicznych zmianach hormonalnych związanych z wiekiem czy ciążą, ale też mogą być wynikiem poważnych zaburzeń endokrynologicznych. Wiedza na temat wpływu hormonów na narząd wzroku stopniowo się rozszerza, co daje nadzieję na wprowadzenie nowych, skutecznych metod leczenia zaburzeń filmu łzowego.

PIŚMIENNICTWO:

1. Avunduk A. M., Avunduk M. C., Varnell E., Kaufman H.: *The comparison of efficiencies of topical corticosteroids and nonsteroidal antiinflammatory drops on dry eye patients: A clinical and immunocytochemical study*. Am. J. Ophthalmol., 2003, 136, 593-602.
2. Baudouin Ch.: *The pathology of dry eye*. Surv. Ophthalmol., 2001, 45, 211-221.
3. Ding C., Walcott B.: *Neuronal nitric oxide synthase and the autonomic innervation of the mouse lacrimal gland*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2001, 42, 2789-2794.
4. Dogru M., Katakami Ch., Inoue M.: *Tear function and ocular surface changes in noninsulin dependent diabetes mellitus*. Ophthalmology, 2001, 108, 586-592.
5. Eckstein A. K., Finkenrath A., Heiligenhaus A., Renzing-Kohler K., Esser J., Kruger C., Quadbeck B., Steuhl K. P., Gieseler R. K.: *Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies*. Acta Ophthalmol. Scand., 2004, 82, 291-297.
6. Esmali B., Harvey J. T.: *Immunohistochemical evidence for estrogen receptors in Meibomian glands*. Ophthalmology, 2000, 107, 180-184.
7. Gilbard J. P.: *Ocular surface drying and tear osmolality in thyroid eye disease*. Acta Ophthalmol., 1983, 61, 108-116.
8. Grus F. H., Sabuncuo P., Dick H. B., Augustin A. J., Pfeiffer N.: *Changes in the tear proteins of diabetic patients*. BMC Ophthalmol., 2002, 2, 4.
9. Hodges R., Zoukhri C.: *Identification of vasoactive intestinal peptide receptor subtypes in the lacrimal gland and their signal transducing components*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1997, 38, 610-619.
10. Jensen A. A., Higginbotham E. J.: *A survey of ocular complaints in postmenopausal woman*. J. Assoc. Acad. Minor. Phys., 2000, 11, 44-49.
11. Marozzi G., Liberati V.: *Effect of hormone replacement therapy on lacrimal fluid peroxidase activity in woman*. Maturitas., 2003, 45, 225-229.
12. Marsh P., Pflugfelder S. C.: *Topical non-preserved methylprednisolone therapy of keratoconjunctivitis sicca in Sjogren's syndrome*. Ophthalmology, 1999, 106, 811-816.
13. Orłowski W. J.: *Okulistyka współczesna*, 1986, 2, 126-128.
14. Pojda S.: *Rozpoznawanie zespołu suchego oka*. Kontaktologia i Optyka Okulistyczna, 2001, 2, 71-75.
15. Rocha E. M., Wickham L. A.: *Identification of androgen receptor protein and 5alpha reductase mRNA in human ocular tissues*. Br. J. Ophthalmol., 2000, 84, 76-84.
16. Rolando M., Zierhut M.: *The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease*. Surv. Ophthalmol., 2001, 45, 203-210.
17. Schaumberg D. A., Sullivan D. A.: *Hormone replacement therapy and the dry eye symptoms*. JAMA, 2001, 286, 2114-2119.
18. Seifart U., Stempel I.: *The dry eye and diabetes mellitus*. Ophthalmologie, 1994, 91, 235-239.
19. Seifert P., Spitznas M.: *Demonstration of nerve fibers in human accessory lacrimal glands*. Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1994, 32, 107-114.
20. Seifert P., Stuppi S.: *Differential distribution of neuronal markers and neuropeptides in the human lacrimal gland*. Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1996, 34, 232-240.
21. Stankiewicz A., Mikita A.: *Fizjologia i patologia filmu łzowego w przebiegu suchego oka*. Klin. Oczna, 1998, 100, 323-329.
22. Stern M., Beuerman R.: *The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands*. Cornea, 1998, 17, 584-589.
23. Sullivan D. A., Hann L. E.: *Hormonal influence on the secretory immune system of the eye: endocrine impact on the lacrimal gland accumulation a secretion of IgA and IgG*. J. Steroid. Biochem., 1989, 34, 253-262.
24. Sullivan D. A., Sullivan B. D.: *Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye*. An. N. Y. Acad. Sci., 2002, 966, 211-222.
25. Sullivan D. A., Wickham L. A.: *Influence of gender, sex steroid hormones and the hypothalamic-pituitary axis on the structure and function of the lacrimal gland*. Adv. Exp. Med. Biol., 1998, 438, 11-42.
26. Yoshino K., Monroy D.: *Cholinergic stimulation of lactoferrin and EGF secretion by the human lacrimal gland*. Cornea, 1996, 15, 617-621.
27. Weetman A. P.: *Graves' disease*. N. Engl. J. Med., 2000, 343, 1236-1248.

Praca wpłynęła do Redakcji 1.03.2004 r. (571).

Zakwalifikowano do druku 4.05.2005 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Małgorzata Mrugacz
Klinika Okulistyki Dziecięcej
ul. Waszyngtona 17
15-274 Białystok