

no ewiscerację ślepej gałki ocznej prawej. W oku lewym ciśnienie wewnątrzgałkowe utrzymuje się przy leczeniu zachowawczym w granicach 22-26 mmHg, natomiast ostrość wzroku pozostaje prawidłowa. Powieka gorna i dolna pokryta jest płaskim naczyńniakiem, częściowo usuniętym przez operację plastyczną. Naczynia spojówki gałkowej oraz nadtwardówkowe są poszerzone. Widoczne jest także poszerzenie naczyń tętniczych oraz jej różnobarwność. Tarcza nerwu wzrokowego jest bladobłękitna, z głębokim zagłębieniem obejmującym 2/3 jej powierzchni. Naczynia siatkówki są prawidłowe. Kąt rogówkowo-tętniczy jest średnio szeroki, otwarty, z widoczną podstawą tętnicy, na której stwierdza się dużą ilość naczyń krwionośnych, częściowo przesłaniających kąt. W polu widzenia, wykonanym na perymetrze Octopus 1-2-3 stwierdzono obniżenie czułości świetlnej siatkówki oraz ubytek pola widzenia w kwadrancie skroniowo-dolnym. Ze względu na dobrą ostrość wzroku jedynego oka, stacjonarny charakter zmian w polu widzenia oraz powikłany przebieg operacji przeciwjaskrowej w oku prawym, jaskra jest nadal leczona zachowawczo.

### Omówienie

Leczenie jaskry w Z.S.W. jest trudnym zagadnieniem. Nasze doświadczenia wskazują, że u tych chorych należy dążyć do normalizacji ciśnienia wewnątrzgałkowego metodami zachowawczymi. Lekiem z wyboru jest Timoptic, przy czym niekiedy po wieloletnim jego podawaniu bardziej skuteczne są nowe beta-blokery, jak np.: Betagam, Betoptic, Metipranolol lub Teoptic. Celowe jest stosowanie różnych beta-blokerów<sup>3</sup>. Efekt synergistyczny można osiągnąć łącząc je z lekami sympatykomimetycznymi (Epifrin, Eppy)<sup>3,9</sup>. W przypadku trudności w utrzymaniu prawidłowego ciśnienia, należy dodatkowo stosować u tych chorych inhibitory anhidrazy węglanowej w dawkach podzielonych, cztery razy na dobę, ze względu na krótki okres półtrwania tych leków<sup>9</sup>. Mimo przewlekłego stosowania leki te są dobrze tolerowane przez chorych z Z.S.W.

Decyzja co do podjęcia leczenia operacyjnego, zwłaszcza u chorych ze zmianami obustronnymi jest bardzo trudna. Przed typowymi zabiegami filtrującymi, należy zawsze podjąć próbę przetrzaskawkowego zastosowania lasera YAG, rubinowego lub cyklokrjoaplikacji ciała rzęskowego<sup>10</sup>. Wskazaniem do zastosowania nieprzenikającej cyklo-diatermii dającej wyniki porównywalne z wymienionymi metodami, która jego zdaniem daje mniejszy odsetek powikłań. Normalizacja ciśnienia przy użyciu tych metod występuje przeciętnie w 60-66% przypadków.

Wg Waltona<sup>11</sup> nie ma efektywnej operacji przeciwjaskrowej w Z.S.W. Wykonana przez tego autora w 12 przypadkach trabekulektomia zakończyła się niepowodzeniem.

Cristini i wsp.<sup>2</sup> zastosowali w jednym przypadku sklerotomię tylną nieprzenikającą, wykonując w odległości 12 mm od rąbka rogówki 2 równoległe nacięcia twardówki o długości 10 mm każde. Po zabiegu, w ciągu 14-miesięcznej obserwacji utrzymywało się prawidłowe ciśnienie wewnątrzgałkowe, przy

czym ze względu na krótki okres obserwacji trudno ocenić wynik leczenia jako trwały.

Iwach i wsp.<sup>4</sup> proponują u małych dzieci (do 4 roku życia) postępowanie takie jak w jaskrze wrodzonej, tj. wykonanie goniotomii, która ich zdaniem daje dobre wyniki, nawet po kilkakrotnie powtarzanych zabiegach operacyjnych i przy jednoczesnym stosowaniu leczenia farmakologicznego. U starszych dzieci autorzy ci proponują wykonanie goniotomii jako zabiegu wstępnego przed innymi rodzajami leczenia operacyjnego.

Wykonywanie zabiegów filtrujących u dzieci z jaskrą w Z.S.W. jest problemem dyskusyjnym<sup>4,6</sup>. Wielu autorów zwraca uwagę na młody wiek chorych, który zmniejsza szansę udanej operacji przetokowej oraz znaczną patologię naczyniową zmieniającą dynamikę krążenia krwi w gałce i tkankach ją otaczających<sup>4</sup>. W oczach z jaskrą prostą, podczas trabekulektomii dochodzi do znacznej hypotonii. Natomiast u chorych z Z.S.W. podczas wykonywania operacji przetokowych dochodzi do wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego powodującego uniesienie i odłączenie błony naczyniowej. Natychmiastowe wykonanie sklerotomii tylnej (nieprzenikającej by uniknąć krwawienia) może spowodować spłaszczenie naczyniówki. Po zabiegu, często po 24 lub 48 godzinach dochodzi do surowiczego odwarstwienia siatkówki lub odłączenia naczyniówki<sup>4</sup>. Wystąpienie tego rodzaju powikłań daje znaczne obniżenie już i tak niepełnej ostrości wzroku.

Wydaje się, że wyjaśnienie etiopatogenezy jaskry w Z.S.W. i opracowanie metod jej leczenia wymaga dalszych badań.

### Piśmiennictwo

1. Baikoff G., Colin J., Bechetoille A., Jallet G.: Maladie de Sturge-Weber et glaucome. Bull. soc. Ophtal. France 80: 395-397 (1980).
2. Cristini G., Meduri R., Martinelli G., Martini E.: Sclérotomie postérieure dans le glaucome vasculaire. Ophtal. 2: 447-448 (1988).
3. Duncan C.: Mims. Monthly index of medical specialities. Haymarket Medical Ltd. London, December 1991, 227-229.
4. Iwach A. G., Hoskins H. D., Hetherington J., Shaffer R. N.: Analysis of Surgical and Medical Management of Glaucoma in Sturge-Weber Syndrome. Ophthalmology 97: 904-909 (1990).
5. Jorfensen J. S., Guthoff R.: Sturge-Weber-Syndrom: Glaukom mit erhöhten episkleralen venendruck. Klin. Mbl. Augenheilk. 191: 275-278 (1987).
6. Koraszewska-Matuszewska B., Samochowiec-Donocik E.: Leczenie jaskry dziecięcej we wrodzonych zespołach chorobowych. Klin. Oczna 91: 141-143 (1989).
7. Orłowski W. J.: Objawy oczne w eponimach pediatrycznych. PZWL Warszawa 1968, 120-123.
8. Phleps C. D.: The pathogenesis of glaucoma in Sturge-Weber syndrome. Ophthalmology 85: 276-286 (1978).
9. Pojda S. M.: Leczenie chorób narządu wzroku. Śląska Akademia Medyczna, Katowice 1986, 391-437.
10. Waked N., Hamard H., Godde-Jolly D.: La cyclodiatthermie: a-telle encorde une valeur dans le traitement du glaucome? J. Fr. Ophtal. 13: 159-164 (1990).
11. Walton D. S.: Discussion. Ophthalmology 97: 909 (1990).
12. Vaughan D., Asbury T., Cook R.: Podstawy okulistyki. PZWL Warszawa 1972, 175-177.

Praca wpłynęła: 30.09.1992.

Stanisław Kwiek, Beata Gołka, Joanna Lewin-Kowalik,  
Mieczysław Krause i Jarosław Jerzy Barski

## Regeneracja w drodze wzrokowej — jeszcze fantazja czy już rzeczywistość?

Regeneration in visual tract — still fantasy or reality?

**Summary.** The aim of this paper was to present recent principal directions of studies, concerning regeneration in visual tract, being the substantial part of the central nervous system.

**Hasła:** droga wzrokowa, regeneracja, wszczep autologiczny, substancje neurotroficzne  
**Key words:** visual tract, regeneration, autologic implant, neurotrophic substances

Uszkodzenia w przebiegu drogi wzrokowej, a szczególnie nerwu wzrokowego (NW) i jego tarczy, pociągają za sobą następstwa strukturalne, których konsekwencją jest trwały ubytek, bądź całkowita utrata wzroku.

Skutki uszkodzeń w obrębie nerwu wzrokowego są praktycznie takie same, jak w innych strukturach mózgu i rdzenia kręgowego, ponieważ NW jest integralną częścią OUN. Budowa histologiczna NW jest analogiczna do szlaków białej substancji mózgu i rdzenia kręgowego. Aksony komórek zwojowych nie posiadają osłonki Schwanna, natomiast zmielinizowane włókna przebiegają w sąsiedztwie komórek glejowych. Po wyjściu z blaszki siatki NW przebiega w otoczeniu opony miękkiej, pajęczynówki i opony twardej, która bez wyraźnej granicy zaczyna się od twardówki. W związku z tym niektórzy autorzy proponują zmianę nazwy nerw wzrokowy na pęczek wzrokowy.

Zdolność komórek OUN do samorzutnego wzbudzenia odrętu po uszkodzeniu opisał już Ramon y Cajal<sup>30</sup>, wybierając sobie jako model doświadczalny właśnie nerw wzrokowy. Okazało się jednak, że nowe „pędy” aksonów, które wykazywały zdolność odrętu ginęły po 3-4 dniach wskutek degeneracji i resorpcji.

Co jest powodem niezdolności aksonów OUN do spontanicznego kontynuowania procesów regeneracyjnych? Uważa się obecnie, że procesom regeneracji

nie sprzyja skład środowiska neurytów w OUN dorosłych ssaków. Wykazuje on istotne różnice w porównaniu z warunkami panującymi zarówno w OUN w okresie embriogenezy i tuż po urodzeniu, jak i w obwodowym układzie nerwowym dorosłych ssaków. W związku z tym chcąc wzbudzić regenerację, próbuje się wywołać takie zmiany środowiska zewnętrznego neurytów aby upodobnić je do tego jakie istnieje w okresie rozwoju OUN bądź w nerwach obwodowych.

Zasadnicze kierunki ciągle jeszcze opracowywanych metod doświadczalnych można przedstawić następująco:

A) Implantacja do dojrzałego OUN tkanek embrionalnych oraz komórek zmodyfikowanych genetycznie<sup>8,16,20</sup>.

B) Wszczepy autologiczne segmentów nerwów obwodowych<sup>3,9,10</sup>.

C) Wprowadzanie do OUN różnych substancji, zmieniających środowisko lub pobudzających odrętkonalny, takich jak: wyciągi tkanek nerwowych, komponenty macierzy pozakomórkowej, związki chemiczne o działaniu pobudzającym wzrost albo wreszcie naturalne stymulatory wzrostu tkanek nerwowych jak NGF, BDNF, FGF, NE i inne<sup>11,29,33</sup>.

Skuteczne odtwarzanie uszkodzonych dróg nerwowych przypomina niektóre istotne etapy procesu rozwoju tkanki nerwowej. Pierwszym z nich jest wytworzenie przez uszkodzony neuron nowej wypustki aksonalnej, która zastąpiłaby zdegenerowane włókno osiowe. Drugim momentem krytycznym w powstaniu procesu rozwojowego przez regenerujące aksony jest ukierunkowanie wzrostu do naturalnego celu, czyli odtworzenie przerwanego połączenia w ob-

Z Katedry i Zakładu Fizjologii Ślaskiej AM w Katowicach-Ligocie  
Kierownik: prof. dr hab. Mieczysław Krause

Reprint requests to:  
Lek. med. Stanisław Kwiek,  
ul. Panewnicka 347 m. 7, Katowice



regenie OUN. Trzecią trudnością, jaką musiałyby pokonać regenerujące się aksony w celu odtworzenia funkcji przerwanej drogi nerwowej byłaby rekonstrukcja fizjologicznych połączeń synaptycznych.

### Implantacja tkanek embrionalnych

Domózgowe przeszczepy tkanek płodowych są stosunkowo dobrze poznana technika, stosowana przez neurobiologów, neurofizjologów, a w ostatnim czasie również przez neurochirurgów. Ci ostatni używają wspomnianych technik w celu naprawy niektórych uszkodzonych struktur OUN, np. w przebiegu choroby *Parkinsona*. W miejsce, w którym tkanka nerwowa uległa zniszczeniu bądź została patologicznie zmieniona, wszczepia się komórki płodowe o takich samych, bądź podobnych właściwościach mające szansę prawidłowego rozwoju i przywrócenia funkcji<sup>16</sup>.

W drodze wzrokowej miejscem, gdzie najczęściej stosuje się wszczepy tkanek płodowych, jest siatkówka. Przeszczepy siatkówkowo-siatkówkowe zapoczątkowali *Turner* i *Bleir*<sup>37</sup>. Doniesienia tych i innych autorów są w dużej mierze zgodne. Wszczepy płodowych siatkówek umiejscawiali się przeważnie w okolicy warstwy spłotowanej wewnętrznej, tworząc charakterystyczne rozety, które naśladowały naturalne etapy dojrzewania. W obrębie transplantu rozwijały się komórki nerwowe oraz glie. Wielu autorów podnosi ostatnio znaczenie komórek *Müllera*, w których zakłada się obecność GAP43 (Growth Associated Protein). Przeżywalność przeszczepu różnych gatunków zwierząt doświadczalnych zależy od takich czynników jak: wiek biorcy, unaczynienie przeszczepu, natężenie odpowiedzi immunologicznej, moment pobrania wszczepu i inne<sup>6,8</sup>. Czas przeżycia wszczepu embrionalnych siatkówek ludzkich do siatkówek dorosłych szczurów sięgał 30 tygodni, a stopień różnicowania był porównywalny ze stadiem rozwoju okresu okołoporodowego tej tkanki w warunkach fizjologicznych. Według niektórych autorów krytycznym momentem przeżycia omawianej tkanki jest okres 4 tygodni po zabiegu, kiedy to pojawiają się późne reakcje immunologiczne<sup>5</sup>.

Przeszczepy embrionalnych szczurzych siatkówek wprowadzone w różne miejsca OUN tych zwierząt rozwijają się, różnicują i dojrzewają w sposób prawidłowy. Doświadczenia takie wykonywali *Lund*, *Klassen*, *Stefon*, *Simons* i inni<sup>25,28,37</sup>. Najciekawsze z punktu widzenia niniejszego opracowania są prace, w których wszczepy wprowadzane były w okolice normalnie unerwione przez aksony komórek zwojowych siatkówki. Po całkowitym przecięciu obu nerwów wzrokowych wprowadzano w obręb wzgórek górnych fragment siatkówki zarodkowej. Powrót odruchu źrenicy na światło po zastosowaniu bodźca świetlnego w miejscu przeszczepu, świadczy niezbicie nie tylko o prawidłowym działaniu tkanki receptorowej, ale również o odtworzeniu połączeń synaptycznych pomiędzy komórkami zwojowymi siatkówki

ki przeszczepu a neuronami wzgórek górnych. Doświadczenie to jest jedną z pierwszych udanych prób odtworzenia funkcji przerwanych połączeń nerwowych w układzie wzrokowym<sup>25,28,37</sup>.

### Wszczepy odcinków nerwów obwodowych do OUN

Wprowadzenie odcinków autologicznych nerwów obwodowych w niektóre okolice OUN powoduje, że aksony uszkodzonych komórek ośrodkowych wrastają w obręb wszczepu często na dość znaczne odległości<sup>1,4,10,30</sup>. Zastąpienie nerwu wzrokowego odcinkiem autologicznego nerwu obwodowego przez dosycie go do kikuta dystalnego, bądź wprowadzenie go bezpośrednio do siatkówki po całkowitym przecięciu nerwu wzrokowego jest modelem doświadczalnym, który eliminuje ewentualne wątpliwości co do pochodzenia włókien wrastających do wszczepu. Można tu mówić o regenerujących aksonach pochodzących wyłącznie z uszkodzonych komórek zwojowych siatkówki, ukierunkowanym ich wzroście, a ewentualny powrót jakiegokolwiek funkcji wzrokowej jest niezbitym dowodem na skuteczność regeneracji i odtworzenie prawidłowych połączeń uszkodzonych aksonów.

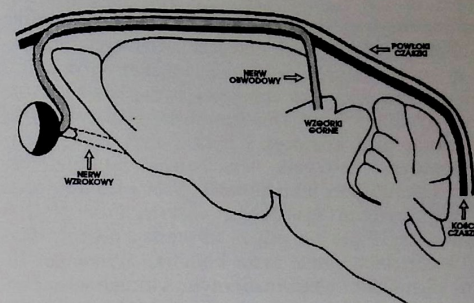
Przeszczepione segmenty nerwów obwodowych wywierają dwójakiego rodzaju wpływ na uszkodzone komórki zwojowe siatkówki:

- 1) Obecność nerwu obwodowego zabezpiecza znaczną część komórek zwojowych siatkówki przed obumarciem.
- 2) Aksony części komórek zwojowych siatkówki przebijają się przez wnętrze przeszczepu na znaczne odległości.

Opisane efekty są jednak ograniczone przez szereg czynników. Jednym z nich jest obecność w transplantach żywych komórek *Schwanna*, co pozwala na przeżycie 34% komórek zwojowych siatkówki do 30 dni po akstotomii. Bezkomórkowe przeszczepy utrzymują przy życiu jedynie 25% komórek zwojowych. W kontroli — bez przeszczepu przeżywa tylko 10%<sup>8,9</sup>. Wprowadzenie przeszczepu bezpośrednio do siatkówki po uprzednim jej uszkodzeniu w odległości 2 mm od wszczepu powoduje przeżycie 70% komórek zwojowych przez 8 tygodni<sup>39</sup>. Transplantacja odcinka nerwu obwodowego do siatkówki umożliwia wrastanie włókien do graftu, przy czym najszybciej regenerujące aksony po początkowym okresie zahamowania trwającym 4,5 dnia, wydłużają się około 2 mm na dzień. W doświadczeniu, w którym wprowadzenie graftu do siatkówki poprzedzono uszkodzeniem nerwu wzrokowego, wykonanym na 7 lub 14 dni przed przeszczepem, dystans pokonywany najszybciej przez regenerujące aksony wewnątrz graftu (mierzony 7 dnia po zabiegu) był zdecydowanie większy w porównaniu z kontrolą a czas początkowego zahamowania skrócony został do 1 dnia<sup>13</sup>. Jak z tego wynika, wcześniejszy bodziec uszkadzający nasila efekt wywołany wszczepieniem nerwu obwodowego, zawierającego żywe komórki *Schwanna*.

Dokładne obliczenia żywych komórek i ich aksonów penetrujących przeszczepy komórkowe wykazały, że tylko niewielki procent aksonów (3%) odrasta na odległość 10 mm w ciągu 30 dni<sup>10</sup>. Niektórzy autorzy tłumaczą deficyt aksonów w stosunku do przeżywających komórek zwojowych siatkówki obecnością w kikucie nerwu wzrokowego czynników działających hamująco na troficzne właściwości komórek *Schwanna*. Zjawisko to nie występowało w doświadczeniach, w których segmenty nerwu wprowadzano bezpośrednio w obręb siatkówki. Wynika to z braku hamowania wzrostu przez składniki rozpadu mieliny oraz obecności substancji wspierających procesy regeneracyjne, pochodzących z komórek *Müllera* i astrogleju<sup>10,36</sup>.

Kolejnym warunkiem przeżycia uszkodzonych komórek zwojowych siatkówki oraz odrostu ich neurytów do wszczepów jest, jak się wydaje, obecność neurogleju. Glej po uszkodzeniu bierze aktywny udział w procesach odrostu aksonów i penetracji do strefy połączenia z graftem. Z odrastającymi aksonami komórek zwojowych siatkówki ściśle związane są astrocyty i oligodendrocyty i razem z nimi penetrują strefę połączenia oraz bliższą część wszczepu, a być może torują również drogę stróżkom wzrostu aksonów<sup>8</sup>. W ostatnich latach podejmowano próby, mające na celu nie tylko wzbudzenie regeneracji wypustek komórek zwojowych, ale również doprowadzenie ich przy pomocy wszczepów do tkanek docelowych. Dystalne odcinki przeszczepów wprowadzano do okolic wzgórek górnych blaszki czworaczej, to znaczy tam gdzie część aksonów komórek zwojowych siatkówki w normalnym przebiegu tworzy synapsy z komórkami warstwy powierzchniowej. Zaobserwowano, że aksony po wyjściu z przeszczepu pokonują jeszcze dystans ok. 500 um, tworząc charakterystyczne rozgałęzienia. Kontaktują się one z dendrytami a nie bezpośrednio z ciałami komórek, przy czym połączenia te wykazują cechy normalnych synaps podobnych do tych, jakie obserwuje się w prawidłowym OUN. Przy użyciu mikroskopu elektronowego wykazano istnienie błon pre- i postsynaptycznych, mitochondriów i pęcherzyków synaptycznych. Komórki zwojowe siatkówki, których aksony przechodziły przez most utworzony przez przeszczep utrzymywały się przy życiu przez bardzo długi okres czasu<sup>3,12,40</sup>. Ci sami badacze stwierdzili, że regenerujące komórki zwojowe wykazują normalną czynność elektryczną po drażnieniu bodźcem świetlnym. Możliwość przewodzenia impulsów inną drogą niż przez zregenerowane aksony wykluczono poprzez całkowite przecięcie obu nerwów wzrokowych<sup>24</sup>. Doświadczenie to dowiodło, że aksony regenerujących komórek są w stanie przewodzić pobudzenie, a utworzone zakończenia synaptyczne nowych aksonów są zdolne do przekazywania impulsacji na inne komórki (ryc. 1).



Ryc. 1. Schemat eksperymentu polegającego na połączeniu siatkówki i wzgórek górnych przy pomocy odcinka nerwu obwodowego.

### Naturalne stymulatory wzrostu

Dowodzono, że w rozwoju tkanki nerwowej istotną rolę odgrywają czynniki troficzne<sup>27,35</sup>. Zidentyfikowano szereg takich substancji<sup>14,23</sup>, określono ich stężenie w rozwijających się strukturach mózgowia<sup>21,29</sup>, oraz poznano ich receptory<sup>7</sup>. Czynniki te, według niektórych autorów, są aktywne tylko w początkowym okresie życia osobniczego<sup>21</sup>. Z biegiem czasu stężenie ich maleje lub/i zmienia się wrażliwość tkanek docelowych na ich działanie<sup>35</sup>.

Konsekwencją poznania czynników troficznych tkanki nerwowej były próby wykorzystania ich do wzbudzania odrostu uszkodzonych neuronów w dojrzałym OUN ssaków<sup>17,26</sup>. W obrębie drogi wzrokowej i struktur z nią związanych badano, pod kątem zdolności wspomaganie przeżycia komórek i inicjowania regeneracji, działanie wielu czynników o wykazanych właściwościach troficznych, składników komórkowego i pozakomórkowego środowiska nerwowego<sup>15,19</sup> substancji chemicznych, o domniemanym działaniu neurotroficznym bądź neurotropowym<sup>11,34</sup>.

Najlepiej dotąd poznany związek o udowodnionym działaniu neuronotroficznym jest NGF (Nerve Growth Factor). Jest on syntetyzowany m.in. przez komórki *Schwanna* we wczesnych okresach rozwoju, jak również w dojrzałych nerwach obwodowych po uszkodzeniu<sup>22,32</sup>. Z ostatnich doniesień wynika, że receptory dla NGF i mRNA NGF znajdują się w siatkówkach dorosłych szczurów po przecięciu nerwu wzrokowego na poziomie komórek *Müllera* i komórek zwojowych siatkówki<sup>29</sup>. Cykliczne podawanie podjednostki B NGF-u w okolicy uszkodzonych komórek zwojowych siatkówki pozwala przeżyć 30% tych komórek przez okres 7 tygodni, przy czym charakterystyczny jest fakt, że chronione są głównie komórki o dużych rozmiarach. Na uwagę zasługuje również to, że kształty ciał komórkowych, ich dendrytów, oraz aksonów w obrębie kikuta nie odbiegają od tych, jakie obserwuje się w zdrowej siatkówce<sup>11</sup>. Ilościowy i jakościowy wpływ działania NGF-u jest podobny do tego, jaki wywiera na siatkówkę fragment nerwu obwodowego.



Jeszcze bardziej skutecznym okazało się podawanie w okolicę uszkodzonych komórek zwojowych siatkówki żywych komórek Schwanna, uzyskanych z hodowli. Liczba komórek zwojowych siatkówki, które przeżyły okres 9 tygodni stanowiła 44% całkowitej populacji tych komórek i była 8 razy większa niż w kontroli<sup>29</sup>. Wynik ten można interpretować w dwojaki sposób: albo komórki Schwanna uwalniają w bezpośrednim sąsiedztwie większą ilość NGF-u albo też NGF nie jest jedyną substancją neurotroficzną, wydzielaną przez żywe komórki Schwanna. Innym czynnikiem neurotroficznym, którego właściwości zostały potwierdzone w badaniach nad zdolnością przeżycia i regeneracji komórek zwojowych siatkówki jest BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor). Pozwala on przeżyć 20% komórek zwojowych siatkówki w hodowli przez 48 godzin (kontrola ok. 5%). Badano również działanie aFGF (Acidic Fibroblast Growth Factor) po podaniu go do kikuta nerwu wzrokowego. W obecności aFGF aksony komórek zwojowych siatkówki rozpoczynały skuteczną regenerację<sup>34</sup>.

Stwierdzono, że komórki zwojowe siatkówki, które wytworzyły nowe połączenia ze wzgórkami mogą pozostawać przy życiu przez bardzo długi okres czasu. Fakt ten świadczy, że jakieś czynniki obecne w tkankach docelowych odtworzonych połączeń, w tym wypadku wzgórkach górnych, mają wpływ na odległe komórki. Analiza wyciągów ze wzgórków górnych doprowadziła do odkrycia nowego czynnika o masie około 400 kDa, będącego pochodną siarczanu chondroityny. Czynniki ten, nazwany RGCNF (Retinal Ganglion Cell Neurotrophic Factor) wywiera na komórki zwojowe siatkówki in vitro najsilniejszy ze znanych dotąd dodatnich efektów neurotroficznymi<sup>33</sup>.

Rozwój nowych metod analitycznych budzi nadzieję, że w przyszłości zostaną odkryte nowe substancje, o charakterze neuro- i neuronotroficznym. Jak dotąd nie udało się ustalić jednoznacznej zależności między znanymi czynnikiemami, a patogenetą schorzeń neurologicznych. Wydaje się jednak, że substancje te mogą znaleźć zastosowanie w pobudzaniu regeneracji, a w przyszłości również w leczeniu chorób degeneracyjnych, oraz skutków urazów. Obecnie dużym ograniczeniem w klinicznym ich zastosowaniu są trudności w znalezieniu właściwych dróg podawania tych preparatów. Jednakże rozwój opisanych technik chirurgicznych w połączeniu z użyciem przeszczepów genetycznie modyfikowanych komórek mogących produkować substancje troficzne w OUN wskazuje na możliwość ich lokalnego podawania, i co się z tym wiąże, postępu w leczeniu nieodwracalnych dotąd schorzeń zarówno z zakresu okulistyki jak i neurologii.

#### Bibliografia

1. Aguayo A.J., Bray G.M., Perkins C.S., Duncan I.D.: Axon-sheath cell interactions in peripheral and central nervous system transplants. Soc. Neurosci. Symp. 4: 361-383 (1979).

2. Aguayo A.J.: Axonal Regeneration from Injured Neurons in the Adult Mammalian Central Nervous System. Synaptic Plasticity Ch. 15: 457-483 (1985). — 3. Aguayo A.J., Bray G.M., Rasminsky M., Zwimpfer T., Carter D., Vidal-Sanz M.: Synaptic connections made by axons regeneration in the central nervous system of adult mammals. J. exp. Biol. 153: 199-224 (1990).
4. Aguayo A.J., David S., Richardson P., Bray G.M.: Axonal elongation in peripheral and central nervous system transplants. Adv. in Cell. Neurobiol. 215-234 (1982). — 5. Aramant R., Seiler M.: Cryopreservation and transplantation of immature rat retina into adult rat retina. Brain Res. 61: 151-159 (1991). — 6. Aramant R., Seiler M., Ehinger B., Bergstrom A., Gustavii B., Brundin P., Adolph A.R.: Transplantation of human embryonic retina to adult rat retina. Rest. Neurol. and Neurosci. 2: 9-22 (1990). — 7. Bernd P., Greene L.A.: Association of 125-I-nerve growth factor with PC12 pheochromocytoma cells. Evidence for internalization via high-affinity receptors only and for long-term regulation by nerve growth factor of both high- and low-affinity receptors. J. Biol. Chem. 259: 15509-15516 (1984). — 8. Berry M.: Transplantation and regeneration of neural tissue in the central nervous system. Current Opinion in Neurol. and Neurosurg. 1: 1068-1076 (1988).
9. Berry M., Rees L., Hell S., Yiu P., Sievers J.: Optic axons regenerate into sciatic nerve isografts only in the presence of Schwann cells. Brain Res. 20: 223-231 (1987). — 10. Berry M., Rees L., Sievers J.: Regeneration of axons in the mammalian visual system. Exp. Brain Res. 13: 18-33 (1986).
11. Carmignotto G., Maffei L., Canedo P., Comella L., Comella C.: Effect of NGF on the survival of rat retinal ganglion cells following optic nerve section. J. of Neurosci 9: 1263-1272 (1989). — 12. Carter D.A., Bray G.M., Aguayo A.J.: Regenerated retinal ganglion cell axons can form well — differentiate synapses in the superior colliculus of adult hamsters. J. Neurosci. 9: 4042-4050 (1990). — 13. Cho E.Y., So K.F.: Regrowth of retinal ganglion cell axons into a peripheral nerve graft in the adult hamster is enhanced by a concurrent optic nerve crush. Exp. Brain Res. 78: 567-574 (1989). — 14. Cohen S.: Purification and metabolic effects of a nerve growth-promoting protein from the mouse salivary gland and its neuro-cytotoxic antiserum. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 46: 302-311 (1960). — 15. David S.: Neurite outgrowth from mammalian CNS neurons on astrocytes in vitro may not be mediated primarily by laminin. J. of Neurocyt. 17: 131-144 (1988). — 16. Gage F.G., Fisher L.J.: Intracerebral grafting: a tool for the neurobiologist. Neuron 6: 1-12 (1991). — 17. Fisher W., Wictorian K., Bjorklund A.: Amelioration of cholinergic neuron atrophy and spatial memory impairment in aged rats by nerve growth factor. Nature 329: 65-68 (1987). — 18. Gage F.H., Wolff J.A., Rosenberg M.B., Xu L., Yee J.K., Shultz C., Friedmann T.: Grafting genetically modified cells to the brain: possibilities for the future. Neurosci. 23: 795-807 (1987). — 19. Giftochristos N., David S.: Laminin and heparan sulphate in the lesioned adult mammalian central nervous system and their possible relationship to axonal sprouting. J. of Neurocyt. 17: 385-397 (1988). — 20. Gravina A., Domenici L., Berardi N., Galli L., Maffei L.: Transplant of embryonal nervous tissue preserve the responses of rat retinal ganglion cells after section of the optic nerve. Exp Brain Res. 80: 631-634 (1990).
21. Heuman R., Korsching S., Scott J., Thoenen H.: Relation between levels of nerve growth factor (NGF) and its messenger RNA in sympathetic ganglia and peripheral target tissues. Eur. Mol. Biol. Org. J. 3: 3183-3189 (1984). — 22. Korsching S., Bandtlow C., Thoenen H.: Changes of nerve growth factor synthesis in nonneuronal cells in response to sciatic nerve transection. J. Cell. Biol. 104: 1623-1631 (1987). — 23. Hofer M.M., Barde Y.: Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death in vivo. Nature 331: 261-262 (1988). — 24. Keirstead S., Rasminsky M., Fukuda Y., Carter D., Aguayo A.J.: Electrophysiological responses in hamster superior colliculus evoked by regenerating retinal axons. Science. 246: 255-257 (1989). — 25. Klassen H., Lund R.D.: Parameters of retinal graft-mediated responses are related to underlying target innervation. Brain Res. 533: 181-191 (1990). — 26. Kromer L.: Nerve growth factor treatment after brain injury prevents neuronal death. Science 235: 214-216 (1987). — 27. Lewin-Kowalik J., Sieron A., Barski J.J.:

Współczesne poglądy na rolę czynnika wzrostu nerwu oraz innych cząsteczek o udowodnionym działaniu neurotroficznym. Post. Med. i Hig. Dośw. (1992). — 28. Lund R.D., Hankin M.H., Perry V.H., Rao K., Simons D.J.: Retinal Signal Systems. Degeneration and Transplantation Amsterdam Elsevier 243 (1986). — 29. Maffei L., Carmignotto G., Perry V.H., Canedo P., Fearari G.: Schwann cells promote the survival of rat retinal ganglion cells after optic nerve section Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 1855-1859 (1990). — 30. Ramon y Cajal S.: Degeneration and Regeneration of the Nervous System. RM May, translator. New York: Hafner 2: 586-596 (1968).

31. Richardson P.M., McGuinness V.M., Aguayo A.J.: Axons from CNS neurones regenerate into PNS grafts. Nature 284: 264-265 (1980). — 32. Rush R.A.: Immunohistochemical localisation of endogenous nerve growth factor. Nature 312: 364-367 (1984). — 33. Schulz M., Raju T., Ralston G., Bennett M.R.: A Retinal Ganglion Cell Neurotrophic Factor purified from the superior colliculus. J. of neurochemistry. 55(3), 832-841 (1990). — 34. Sievers J., Hausmann B., Unsicker K., Berry M.: Fibroblast

growth factors promote the survival of adult retinal ganglion cells after transection of the optic nerve. Neurosci. Lett. 76: 157-162 (1987). — 35. Snider W.D., Johnson E.M.: Neurotrophic molecules. Annals Neurol. 26: 489-506 (1989). — 36. So K.F., Aguayo A.J.: Lengthy regrowth of cut axons from ganglion cells after peripheral nerve transplantation into the retina of adult rats. Brain Res. 328: 349-354 (1985). — 37. Stefton A. J., Dixon G. Lund R. D.: Cross-species transplantation to the CNS. Transplantation Proceedings 21: 3169-3170 (1989). — 38. Turner J.E., Blair J.R., Newborn rat retinal cells transplanted into a retinal lesion site in adult host eyes. Brain Res. 26: 91-104. — 39. Turner J.E., Blair J.R., Chappel E.T.: Peripheral nerve implant effects on survival retinal ganglion layer cells after axotomy initiated by a penetrating lesion. Brain Res. 419: 46-54 (1987). — 40. Vidal-Sanz M., Bray G.M., Villegas-Perez M.P., Thanos S., Aguayo A.J.: Axonal regeneration and synapse formation in the superior colliculus by retinal ganglion cells in the adult rat. J. of Neurosci. 7: 2894-2909 (1987).

Praca wpłynęła: 27.11.1992.