

OKULISTYKA

KWARTALNIK MEDYCZNY

ISSN 1505-2753

PROGRAM EDUKACYJNY
„KOMPENDIUM OKULISTYKI”
GRUCZOŁY MEIBOMA
– PODSTAWY ANATOMII,
FIZJOLOGII ORAZ REGULACJI
WYDZIELANIA

dr n. med. Anna M. Ambroziak,
dr Dorota Mierzejewska



Klinika Chorób Oczu I Katedry Chorób Oczu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 1 im. N. Barlickiego,
90-153 Łódź, ul. Kopcińskiego 22
tel. +48(42) 6776 800, fax. +48(42) 6776 801
www.pto.com.pl e-mail: pto@pto.com.pl

*Szanowna Pani Doktor,
Szanowny Panie Doktorze,*

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom środowiska lekarzy okulistów oraz lekarzy specjalizujących się z zakresu okulistyki, przedstawiamy Państwu PROGRAM EDUKACYJNY „KOMPENDIUM OKULISTYKI”.

Kontynuujemy program w celu pogłębiania wiedzy z zakresu zarówno podstawowych zagadnień okulistycznych, takich jak diagnostyka jaskry, leczenie przeciwbakteryjne, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem i suche oko, jak i tematyki interdyscyplinarnej z zakresu objawów okulistycznych chorób ogólnych czy leczenia stanów zapalnych u dzieci, oraz realizacji programu samodoskonalenia zawodowego.

Rozwiązanie zadań testowych odnoszących się do tematyki danego numeru pozwoli na uzyskanie punktów edukacyjnych potwierdzonych odpowiednim zaświadczeniem.

Sądzę, że opracowania tematyczne, jakie będziemy cyklicznie wydawać, zainteresują Państwa i przyczynią się do wzbogacenia naszej codziennej praktyki okulistycznej.

prof. dr hab. n. med. Wojciech Omulecki
Przewodniczący Zarządu Głównego PTO

PROGRAM EDUKACYJNY
„KOMPENDIUM OKULISTYKI”
PROGRAM EDUKACYJNY
„KOMPENDIUM OKULISTYKI”
PROGRAM EDUKACYJNY
„KOMPENDIUM OKULISTYKI”

Zeszyt 2'2011 (14)

**GRUCZOŁY MEIBOMA – PODSTAWY ANATOMII,
FIZJOLOGII ORAZ REGULACJI WYDZIELANIA**

dr n. med. Anna M. Ambroziak,
dr Dorota Mierzejewska

PATRONAT

POLSKIE TOWARZYSTWO OKULISTYCZNE
KATEDRA I KLINIKA OKULISTYKI II WYDZIAŁU LEKARSKIEGO
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO

Opiekun merytoryczny

prof. dr hab. n. med. Jerzy Szaflik

Koordynator programu

dr n. med. Anna M. Ambroziak

OFTAL

WARSZAWA 2011

RADA PROGRAMOWA

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Szaflik
 Prof. dr hab. n. med. Andrzej Stankiewicz
 Prof. dr hab. n. med. Alina Bakunowicz-Łazarczyk
 Prof. dr hab. n. med. Wojciech Omulecki
 Dr hab. n. med. Iwona Grabska-Liberek
 Dr n. med. Anna M. Ambroziak

WYDAWCA

OFTAL Sp. z o.o.
 ul. Lindleya 4, 02-005 Warszawa
 Oddział: ul. Sierakowskiego 13
 03-709 Warszawa
 tel./fax 22 670-47-40, 22 511-62-00 w. 6245
 Dyrektor Wydawnictwa – Elżbieta Bielecka
 e-mail: ored@okulistyka.com.pl
 www.okulistyka.com.pl

**Zgodnie z ustawą o samodoskonaleniu
 zawodowym uczestnikom programu
 przysługuje 5 pkt edukacyjnych za zeszyt**

© by Oftal Sp. z o.o.

PROJEKT GRAFICZNY

Robert Stachowicz

SKŁAD KOMPUTEROWY

– QLCO. Agencja Reklamowo-Wydawnicza

DRUK

„Regis” Sp. z o.o.

Forma graficzna i treść niniejszej publikacji stanowią utwór chroniony przepisami prawa autorskiego; jakiegokolwiek wykorzystanie bez zgody Wydawcy całości lub elementów tej formy stanowi naruszenie praw autorskich ścigane na drodze karnej i cywilnej (art. 78, 79 i n. oraz art. 115 i n. ustawy z dn. 4 lutego 1994 r. o prawie autorskim i prawach pokrewnych), niezależnie od ochrony wynikającej z przepisów o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji. Możliwy jest przedruk streszczeń.

PLAN WYDAŃ NA ROK 2011

ZESZYT 1., marzec 2011 (13)
 ROLA LEKARZA OKULISTY W DIAGNOSTYCE I LECZENIU
 GUZÓW PRZYSADKI MÓZGOWEJ
 prof. dr hab. n. med. Zofia Mariak,
 dr n. med. Iwona Obuchowska,
 dr Diana Dmuchowska

ZESZYT 2., czerwiec 2011 (14)
 GRUCZOŁY MEIBOMA – PODSTAWY ANATOMII, FIZJOLOGII
 ORAZ REGULACJI WYDZIELANIA
 dr n. med. Anna M. Ambroziak, dr Dorota Mierzewska

ZESZYT 3., wrzesień 2011 (15)
 KWALIFIKACJE DO PRZESZCZEPU ROGÓWKI
 dr hab. n. med. Jacek Szaflik

ZESZYT 4., grudzień 2011 (16)
 KRÓTKOWZROCZNOŚĆ
 dr n. med. Alicja Krawczyk,
 dr n. med. Anna M. Ambroziak

W LATACH 2008-2010 UKAZAŁY SIĘ:

ZESZYT 1., marzec 2008 (1)
 JASKRA DIAGNOSTYKA ZMIAN JASKROWYCH
 – PRAKTYCZNE ASPEKTY
 dr n. med. Anna Zaleska-Zmijewska,
 dr n. med. Piotr Tesla

ZESZYT 2., czerwiec 2008 (2)
 LECZENIE PRZECIWBAKTERYJNE
 dr n. med. Justyna Izdebska
 współautorka cz. I
 – dr n. med. Marta Wróblewska

ZESZYT 3., wrzesień 2008 (3)
 POWIKŁANIA OKULISTYCZNE CUKRZYCY
 dr n. med. Michał Wilczyński,
 dr Anna Borucka

ZESZYT 4., grudzień 2008 (4)
 SUCHE OKO
 dr n. med. Anna M. Ambroziak,
 dr n. med. Radosław Różycki

ZESZYT 5., marzec 2009 (5)
 STANY ZAPALNE NARZĄDU WZROKU U DZIECI I MŁODZIEŻY
 prof. dr hab. n. med. Alina Bakunowicz-Łazarczyk,
 dr n. med. Beata Urban,
 dr Monika Oziębło-Kupczyk

ZESZYT 6., czerwiec 2009 (6)
 ALERGIA
 dr n. med. Anna Zaleska-Zmijewska

ZESZYT 7., wrzesień 2009 (7)
 OBJAWY CHOROBU OGÓLNYCH W OKULISTYCE
 dr hab. n. med. Iwona Grabska-Liberek,
 dr Katarzyna Kowalska

ZESZYT 8., grudzień 2009 (8)
 AMD
 dr n. med. Magdalena Ulińska,
 dr Małgorzata Zaraś

ZESZYT 1., marzec 2010 (9)
 OBJAWY OKULISTYCZNE W PRZEBIEGU TĘTNIĄKÓW MÓZGU
 dr n. med. Iwona Obuchowska,
 prof. dr hab. n. med. Zofia Mariak

ZESZYT 2., czerwiec 2010 (10)
 WSPÓŁCZESNE ASPEKTY DIAGNOSTYKI I LECZENIA
 STWARDNIENIA ROZSIANIEGO Z UWZGLĘDNIENIEM ROLI
 LEKARZA OKULISTY
 dr n. med. Iwona Obuchowska

ZESZYT 3., wrzesień 2010 (11)
 OBJAWY OKULISTYCZNE PRZETOKI SZYJNO-JAMISTEJ
 dr n. med. Iwona Obuchowska,
 prof. dr hab. n. med. Zofia Mariak

ZESZYT 4., grudzień 2010 (12)
 LECZENIE JASKRY
 dr n. med. Anna Zaleska-Zmijewska

SPIS TREŚCI

Wstęp	4
Anatomia powiek i gruczołów Meiboma	5
Histologia	6
Zmiany związane z wiekiem	7
Embriologia	8
Fizjologia	8
Właściwości fizyczne, wydzielanie i dystrybucja	9
Regulacja neurohormonalna	11
Komórki macierzyste i czynniki transkrypcyjne	13
Piśmiennictwo	15
Pytania	17
Odpowiedzi na pytania zawarte w zeszycie 1'2011 (13)	23

Wstęp

Dysfunkcja gruczołów Meiboma jest główną przyczyną występowania zespołu suchego oka (ZSO) w populacji światowej. Zrozumienie jej podstaw i mechanizmów działania jest niezbędnym, można rzec wręcz krytycznym, elementem prawidłowego rozpoznania i leczenia.

Gruczoły Meiboma (MG) zwane również gruczołami tarczowymi to struktury o drzewkowatym kształcie leżące w zespoleniu śluzówkowo-skórnym powiek. Są zmodyfikowanymi holokrynowymi gruczołami łojowymi. Produkowane przez nie lipidy są wydzielane przez ujścia u podstawy rzęs wzdłuż brzegów powiek. Głównymi składnikami wydzieliny są lipidy polarne oraz mieszanina tłuszczów niepolarnych.

Gruczoły Meiboma są całkowicie i wyłącznie odpowiedzialne za produkcję warstwy lipidowej filmu łzowego, a tym samym za stabilność i integralność filmu łzowego. Zaburzenia związane z niewydolnością gruczołów Meiboma (MGD) mogą być zatem implikacją pierwotnych zmian w ich obrębie i wtórnie prowadzić do objawów suchego oka. Proces zapalny na powierzchni oka indukowany zmianami jakościowymi i/ lub ilościowymi filmu łzowego może zarazem poprzez aktywację czynników prozapalnych uruchamiać procesy degeneracyjne, które prowadzą do obturacji gruczołów Meiboma, MGD jest wówczas stanem wtórnym do pierwotnego zespołu suchego oka. Główne mechanizmy odpowiedzialne za rozwój stanu zapalnego w zespole suchego oka to:

- upośledzona funkcja gruczołu łzowego – obniżenie wydzielania naturalnych czyn-

ników przeciwzapalnych, np. laktoferryny,

- zwiększona osmolarność filmu łzowego – bodziec prozapalny wywołujący zwiększoną produkcję IL-1, IL-8, TNF-alfa, MMPs,
- zwiększone stężenie metalloproteinaz (MMPs) w filmie łzowym, które prowadzi do lizy komórek podstawnych nabłonka rogówki i białek warunkuje ciągłość bariery rogówki (okludyna).

Ujścia gruczołów są umiejscowione prostopadle do linii szarej brzegu powiek, przewody mniejsze zakończone są pęcherzykami wyścielonymi nabłonkiem wielowarstwowym, zewnętrzna warstwa komórek to komórki rozrodcze – pierwotne – które nie zawierają jeszcze produktów sekrecji, czyli tłuszczów. Komórki dojrzewają, proliferując i migrując do wnętrza pęcherzyka, w ich wnętrzu rozwija się siateczka cytoplazmatyczna produkująca i magazynująca lipidy w postaci kropelek otoczonych siateczką tzw. granulki wydzielnicze. Sekrecja lipidów następuje w momencie przerwania światła komórki i uwolnienia wnętrza komórki wraz z resztkami komórkowymi – wydzielanie poprzez zniszczenie komórki (wydzielanie holokrynowe). Meibum magazynowane jest w przewodzie wyprowadzającym i uwalniane do filmu łzowego pod wpływem mechanicznego efektu mrugania (mruganie odpowiedzialne jest za uwalnianie meibum).

Mechanizmy regulujące wydzielanie gruczołów Meiboma to:

1. kontrola ilości lipidów produkowanych przez retikulum cytoplazmatyczne – hor-

monozależna regulacja produkcji i wydzielania lipidów,

2. przerwanie pęcherzyka.

Neurotransmitery uwalniane z zakończeń nerwowych otaczających gruczoły mają wpływ na obie składowe – pęcherzyk unerwiają zakończenia przywspółczulne zawierające acetylocholinę, neuropeptyd Y, peptyd wazoaktywny VIP, włókna współczulne zaś są luźno położone w otaczających tkankach i naczyniach.

W czasie mrugania dzięki pracy powiek substancje olejowe rozprowadzane są po powierzchni rogówki – tworzą wówczas powierzchnią warstwę przedrogówkowego filmu łzowego. Warstwa lipidowa tworzy gładką powierzchnię optyczną, opóźnia parowanie łez, zapewnia barierę przed zanieczyszczeniami ze skóry oraz utrzymuje strukturalną i refrakcyjną spójność powierzchni oka. Niedostateczna ilość wydzieliny lipidowej może wywoływać niestabilność łez, co skutkuje skróceniem czasu przzerwania filmu łzowego z następowym podrażnieniem rogówki, spojówek i powiek oraz możliwością wystąpienia zespołu suchego oka. W takich przypadkach komponenta wodna filmu łzowego jest często prawidłowa.

Zaburzenia funkcji gruczołów Meiboma zostały poznane dawno temu, jednak dopiero w ostatnich latach zauważono, że odgrywają wiodącą rolę w patologii brzegów powiek. Dysfunkcja gruczołów Meiboma powiązana z ich zapaleniem, niedrożnością czy nieprawidłowym wydzielaniem jest bardzo często spotykana i, niestety, nadal często pomijana lub zaniebdywana (1,2).

Anatomia powiek i gruczołów Meiboma

Liczba gruczołów Meiboma, ich rozmiar i objętość determinują wielkość tarczek. Tarczka powieki górnej ma kształt półkolisty i dwukrotnie większy wymiar w centralnym obszarze niż tarczka dolna, stąd gruczoły powieki górnej są liczniejsze (31 vs 26), dłuższe (5,5 mm vs 2 mm) i mają większą objętość (26 μ l vs 13 μ l) niż gruczoły powieki dolnej (2,3). Przewodniki wyprowadzające uchodzą do przewodu głównego ukośnie, mają długość 150 μ m i przekrój światła 30-50 μ m. Przewód główny jest ślepo zakończony głęboko u nasady tarczki, z drugiej strony otwiera się bańkowato na wolnym brzegu powieki. U dzieci prawidłowa szerokość brzegu powieki, mierzona od jej tylnej granicy do tylnej linii rzęs, wynosi 1,5 mm i ulega stopniowemu pogrubianiu do 2,0 mm około 20. roku życia (3-5). U młodych dorosłych brzeg powieki stanowi gładka śluzówkowo-skórna płaska powierzchnia, której tylny brzeg spojówkowy tworzy kąt ze spojówką tarczową zgodnie z zarysem gałki ocznej. Tylną czwartą część tej powierzchni wyściela błona śluzowa, przednie trzy czwarte części pokrywa skóra, a połączenie między nimi jest ważną granicą rozdzielającą strefę tłuszczowo-skórną od strefy wodno-spojówkowej.

Gruczoły odpowiadające za produkcję warstwy lipidowej filmu łzowego po raz pierwszy zostały zidentyfikowane przez Gallena w 200 r. naszej ery, dokładnie opisane zaś przez Henricha Meiboma w 1666 r. Są one zmodyfikowanymi gruczołami ślu-

zowymi o budowie cewkowo-gronowej, w których gronka pełnią główną funkcję wydzielniczą. Występują w liczbie 30-40 w powiece górnej i 20-30 w powiece dolnej. Położone są w rzędach prostopadle do wolnego brzegu powieki, w całości zatopione są w tarczках górnej i dolnej, a ich średnia długość wynosi odpowiednio 7 mm i 4 mm. Każdy gruczoł składa się z pęcherzyków z drobnymi przewodnikami wyprowadzającymi, które łączą się w jeden wspólny przewód wydzielniczy, są one ułożone na kształt kiści winogron.

Ujścia przewodów otwierają się w części skórnej brzegu powieki nieco ku przodowi od połączenia skórno-śluzówkowego. Najczęściej są rozmieszczone w jednej linii wzdłuż wolnego brzegu powieki, ale mogą też być nieregularnie rozrzucone w dwóch rzędach. U młodych osób linia ta ma przebieg zgodny z tylnym brzegiem powieki, wraz z wiekiem przybiera nieco mniej regularny kształt. Każde ujście gruczołu składa się z trzech koncentrycznych stref. Wewnętrzną, nieprzejrystą stanowi zrogowaciała prążkowana wyściółka przewodu, środkową – półprzezroczysty pierścień ze skóry właściwej, zewnętrzną – podnabłonkowe zagęszczenia mięśniowe pochodzące z części powiekowej mięśnia okrężnego oka i mięśnia Riolana (5).

U młodych dorosłych gruczoły Meiboma widoczne są makroskopowo przez spojówkę tarczową w postaci żółtych punktów ustawionych w rzędach na brzegu powieki. Ocena ich budowy wraz z wiekiem staje się trudniejsza ze względu na zwiększające się mętnienie podśluzówkowe i przekrwienie spojówkowe. Wówczas

zarys budowy gruczołów łatwo można ocenić za pomocą techniki meibografii z wykorzystaniem transiluminacji przez powiekę. Obecnie badanie to wykonywane jako meibografia bezkontaktowa umożliwia np. przystawka Topcon BG-4M do lampy szczylinowej SL-D7/D8Z.

Histologia

Gruczoły składają się z długiego, prostego, centralnie położonego przewodu otoczonego licznymi pęcherzykami ułożonymi na kształt gronek. Każdy przewód wyprowadzający wysłany jest nabłonkiem prążkowanym, czterowarstwowym, częściowo rogowaciejącym, z komórkami zawierającymi składniki znamienne dla procesu rogowacenia – tonofilamenty, ziarenka keratohialiny i ciała blaszkowate. W przeciwieństwie do budowy typowej dla mieszków łojowo-włosowego nie ma tu warstw ziarnistej i rogowaciejącej. Gronka występują pojedynczo lub w formie złożonej, w najdłuższym gruczole w liczbie do 30-40. Zbudowane są z pojedynczej warstwy nabłonka płaskiego, która jest położona na błonie podstawnej. Wraz z powiększaniem się rozmiaru komórka nabłonka migruje dośrodkowo w kierunku głównego przewodu, traci jądro i gromadzi lipidy, ostatecznie przekształcając się w holokrynową komórkę wydzielniczą. Błona podstawna gronek graniczy ze zrębem tarczki, przestrzenią limfatyczną, fibroblastami, siecią niezmielinizowanych aksonów ner-

wowych i naczyńiami krwionośnymi. W jej okolicy znaleziono również komórki mięśni gładkich i tkankę elastyczną. W bezpośrednim kontakcie z gruczołami znajdują się również mięsień Riolana i część powiekowa mięśnia okrężnego oka.

Fizjologicznie całkowicie zrogowaciały jest jedynie końcowy półmilimetrowy odcinek głównego przewodu wyprowadzającego gruczołu Meiboma. Jest on wysłany 6-8 warstwami nabłonka, który jest identyczny jak nabłonek komórek naskórka wolnego brzegu powieki (6-8). Dalszą część przewodu głównego i przewodniki wyprowadzające pokrywa nabłonek czterowarstwowy, prążkowany, częściowo rogowaciejący, którego komórki zawierają składniki znamienne dla procesu rogowacenia – tonofilamenty, ziarenka keratohialiny i ciała blaszkowate.

Główną rolę w procesie tworzenia lipidów odgrywają gronka gruczołów. Ich średnia długość wynosi 150-200 μm , są okrągłe lub owalne i otaczają przewodniki wyprowadzające pojedynczo lub małymi grupami. Gronka wypełnione są holokrynowymi komórkami wydzielniczymi – meibocytami – ułożonymi w kilku warstwach, o różnicowanych budowie i stopniu dojrzałości. Peryferyjnie zlokalizowaną warstwę podstawną tworzą małe ciemne komórki leżące na błonie podstawnej, z którą sąsiadują: zrąb tarczki, przestrzeń limfatyczna, fibroblasty, sieć niezmielinizowanych aksonów nerwowych i naczynia krwionośne. Dojrzewanie meibocytów zachodzi równocześnie z ich przemieszczaniem się z obwodowych rejonów gronka do światła przewodników wyprowadzających. Komórki produkują i gromadzą

w cytoplazmie krople lipidów, powiększają się, a ich jądro ulega fragmentaryzacji i rozpadowi. Synteza tłuszczów zachodzi w siateczce śródplazmatycznej i peroksysomach, których liczba rośnie proporcjonalnie do rozmiaru meibocytu. W połowie odległości między warstwą podstawną a przewodnikiem wyprowadzającym, w miejscu zwanym strefą rozpadu, dojrzałe meibocyty obciążone tłuszczami tracą swoją błonę komórkową i pękają, a cała ich zawartość włącznie z resztkami błon cytoplazmatycznych wylewa się do światła przewodnika, tworząc końcowy produkt wydzielniczy gruczołu – meibum (9). Wykazano na modelu mysim, że komórki poruszając się z prędkością 0,62 μm na dobę, pokonują trasę warstwa podstawna gronka–strefa rozpadu średnio w ciągu 9 dni (2).

Zmiany związane z wiekiem

Morfologiczne zmiany w budowie gruczołów występujące u osób starszych nie mają związku z chorobami oczu. Ważne jest prawidłowe rozróżnianie zmian typowych dla wieku od tych, które są charakterystyczne dla stanów patologicznych.

Wraz z wiekiem dochodzi do wzmożonego unaczynienia, przekrwienia i nadmiernego rogowacenia skóry powiek. Brzeg powieki górnej ulega zaokrągleniu, pojawiają się teleangiektazje i przekrwienie spojówkowe. Zmiany naczyniowe dotyczą przede wszystkim powieki dolnej, co może mieć związek z większym jej narażeniem na bez-

pośrednie promieniowanie ultrafioletowe niż powieki górnej, do której prawdopodobnie dociera więcej rozproszonego światła UV lub światła odbitego (10,11).

Ujścia gruczołów Meiboma zwężają się, zarastają lub ulegają rozdzieleniu. Zwiększa się ilość wydzieliny na brzegach powiek. Powszechnie obserwuje się zanik gronek ze ścięciem ich błony podstawnej i następowym rozrostem tkanki ziarnistej, ilość produkowanej wydzieliny ulega znacznemu spadkowi. Niemniej jednak przeciwnie niż u pacjentów z dysfunkcją gruczołów Meiboma nie obserwowano w tym przypadku zwiększenia lepkości wydzieliny ani zmian w jej przejrystości.

Embriologia

Rozwój gruczołów Meiboma przypada na 3.-7. miesiąc życia płodowego, pierwsze ich zawiązki pojawiają się w powiece górnej około 4. miesiąca życia płodowego, gdy wymiar długości ciemieniowo-siedzeniowej CRL płodu wynosi 80 mm. Wzrost MG przebiega wolniej niż rozwój zawiązków rzęs, który zachodzi we wcześniejszym okresie. Zawiązki rozwijają się poprzez wrastanie ektodermy w miejsce połączenia zrosniętych powiek. Proces embriogenezy właściwej rozpoczyna się wnikiem między zrosnięte fałdy powiek mezodermy, z której rozwijają się: tarczki, naczynia krwionośne oraz mięsień Riolana i mięsień okrężny oka. Następnie ektoderma uszczelniająca powieki wrasta głęboko w mezodermę i daje

zaczątek gruczołom i mieszkom włosowym rzęs. Z listewek nabłonkowych tworzy się wyrostek boczny różniący się w przewodniki i gronka gruczołów. Pod koniec 5. miesiąca życia płodowego, gdy CRL ma około 140 mm, zawiązki gruczołów zaczynają produkować pierwsze lipidy. Wydzielane w tym stadium tłuszcze prawdopodobnie wchodzi w skład mazi płodowej (12). W 7. miesiącu życia płodowego w komórkach nabłonka pojawiają się ziarna keratohialiny, które rozpoczynają produkcję lipidów i keratynizację – procesy inicjujące powstanie kanału między zrosniętymi powiekami, dzięki któremu dochodzi do rozdzielenia się powiek (13,14).

Obserwowano wrodzony niedorozwój tarczek i gruczołów Meiboma w prawidłowo rozwiniętych powiekach, zmiany takie jednakże częściej współtowarzyszą zaburzeniom rozwojowym uwarunkowanym genetycznie: hipohydrotycznej dysplazji ektodermalnej (HEC) i zespołowi EEC (ektrodaktylii, dysplazji ektodermalnej, rozszczepowi wargi i podniebienia).

Fizjologia

Zasadniczo rolą gruczołów Meiboma jest:

1. zmniejszenie parowania łez i poprawa stabilności filmu łzowego,
2. formowanie wodoszczelnej izolacji, gdy powieki są zamknięte,
3. tworzenie łojowej bariery zapobiegającej przechodzeniu patogenów do filmu łzowego i rogówki,

4. zapewnienie gładkiej powierzchni optycznej rogówki dla wchodzących promieni światła na granicy powietrze–lipidy,
5. zmniejszanie napięcia powierzchniowego, co ułatwia rozpraszanie łez,
6. zapobieganie maceracji skóry brzegu powiek przez łzy.

Głównym zadaniem lipidów wydzielanych przez gruczoły jest opóźnienie parowania wody z powierzchni gałki ocznej, gdy oko jest otwarte. Analiza chemiczna wydzieliny wykazała, że składa się ona z lipidów niepolarnych – wosków naturalnych, estrów sterolowych, trójglicerydów, cholesterolu i wolnych kwasów tłuszczowych – oraz z lipidów polarnych, głównie fosfolipidów (15-17). Obecność alkoholi i rozgałęzionych, nienasyconych kwasów tłuszczowych w mieszaninie zmniejsza temperaturę, w której się ona rozpuszcza. W skład meibum produkowanego przez meibocyty wchodzi zatem lipidy polarne/hydrofobowe – fosfolipidy, wolne kwasy tłuszczowe i niepolarne lipidy – monoestry wosku 16-68%, trójglicerydy 2-43%, wolne sterole, w tym cholesterol, apolipoproteinaza, lizozym, lipokaina, fosfolipaza oraz substancje dodatkowe i neurohormonalne.

Stabilne współdziałanie na siebie dwóch warstw filmu łzowego – tłuszczowej i wodnej – jest możliwe dzięki ładunkom polarnym lipidów i lipofilnym wiązaniom białek z wodnej komponenty filmu łzowego.

Jak dowodzą badania, u zdrowych osób występują osobnicze różnice w składzie lipidów. Wyróżnia się dwie grupy pacjentów: N(CA) z niskim poziomem estrów cholesterolu i nienasyconych kwasów tłuszczowych i N(CP) z wyższymi poziomami tych frakcji (18,19). Obecność cholesterolu *in vitro*

stymuluje wzrost bakterii *Staphylococcus aureus*. U osób z grupy N(CP) wykazano dwukrotnie większą liczbę drobnoustrojów tego gatunku na skórze brzegów powiek niż u osób z niskim stężeniem cholesterolu i kwasów tłuszczowych. Produkowane przez bakterie enzymy – lipazy i esterazy – uwalniają do filmu łzowego wolne kwasy tłuszczowe oraz mono- i diglicerydy stające się źródłem zadrażnienia powierzchni oka lub formują mydła, w odpowiedzi na które gruczoły wytwarzają pianistą wydzielinę.

Na skład wydzieliny mają wpływ również inne saprofityczne bakterie bytujące w końcowym odcinku przewodów słuchowych i na skórze powiek. Bakteryjne hydrolazy rozkładają trójglicerydy do wolnych kwasów tłuszczowych oraz mono- i diglicerydów zarówno u osób zdrowych, jak i osób z zapaleniem brzegów powiek.

Dysfunkcja gruczołów Meiboma prowadzi zarazem do zmiany komensali bakteryjnych na powierzchni oka, co jest potencjalnym czynnikiem ryzyka wzrostu liczby zapaleń wnętrza gałki ocznej. MGD jest odpowiedzialne również za wiele procesów immunologicznych prowadzących m.in. do wzrostu ryzyka „haze” i nacieków po LASIK, keratoepiteliopatii punktowej po chirurgii zaćmy czy też ryzyka neowaskularyzacji (pięciokrotnie częściej!) po keratoplastyce drążącej.

Właściwości fizyczne, wydzielanie i dystrybucja

Na powiekach znajduje się 30-krotnie więcej wydzieliny tłuszczowej niż jej cał-

kowita objętość zawarta w filmie łzowym, co stanowi odpowiednio: 300 μg i 9 μg . W uwalnianiu lipidów z gruczołów Meiboma do magazynu lipidowego na brzegu powieki biorą udział dwa mechanizmy.

Pierwszy to niezmienna w czasie sekrecja lipidów w meibocytach i ich przemieszczanie się w obrębie gronek stanowiące siłę popychającą meibum przez system przewodników wyprowadzających (20).

Drugi, znacznie ważniejszy, to mechaniczna praca mięśni: części przedarczkowej mięśnia okrężnego oka i mięśnia Riolana otaczającego końcowy odcinek przewodu głównego i część gronek leżących przy granicy brzegu powiek. Nie dowiedziono jednoznacznie, aby oba mięśnie wykazywały względem siebie działanie antagonistyczne. Jednakże gdy oko jest otwarte, wypływ wydzieliny jest hamowany przez skurcz mięśnia Riolana i rozkurcz mięśnia okrężnego oka, co powoduje jej zatrzymanie w świetle przewodów w wyniku ich skrócenia i zaciskania. Podobnie jest podczas snu, gdy powieki są unieruchomione, tłuszcze gromadzą się wewnątrz głównych przewodów, dopiero rano zostają uwolnione po wznowieniu mrugania.

Efektywną ilość wydzieliny w dowolnym miejscu na brzegu powieki można zmierzyć za pomocą meibometru wynalazionego przez Barona i Tiffany'ego (21). Jego działanie opiera się na odczycie stopnia nieprzezroczystości powieki dolnej na densytometrze, po jej wywinieciu i umieszczeniu na specjalnej plastikowej płytce. Obserwuje się znamienne statystycznie różnice między płciami (mężczyźni > kobiety),

wiekami (dorośli > dzieci do 14. roku życia), stopniem nawodnienia organizmu. Badania kliniczne dowodzą, że jednocześnie lipidy uwalniane są nie ze wszystkich, a jedynie z około 45% gruczołów, zaobserwowano też zmniejszenie o połowę całkowitej liczby aktywnych gruczołów u osób między 20. a 80. rokiem życia (22). Dodatkowo występują różnice czynnościowe zależne od lokalizacji gruczołu w powiece, największą aktywność wykazują gruczoły w $\frac{1}{3}$ części nosowej, najmniejszą w $\frac{1}{3}$ części skroniowej (23).

Tłuszcze produkowane przez gruczoły Meiboma rozpuszczają się w temperaturze 19,5-32,9°C. Do znajdujących się na brzegu powiek zbiorników tłuszczowych są dostarczane dwiema drogami – w ciągłym procesie wydzielania oraz wyciskane małymi porcjami podczas każdego mrugnienia.

Gdy oko jest otwarte, wypływ wydzieliny hamuje skurcz mięśnia Riolana i rozkurcz mięśnia okrężnego oka, które zaciskając i skracając przewody gruczołów, zatrzymują wydzielinę w ich świetle. Podobnie jest podczas snu, gdy powieki są unieruchomione, tłuszcze gromadzą się wewnątrz głównych przewodów, dopiero rano zostają uwolnione po wznowieniu mrugania. Dowodzą tego badania dokumentujące zwiększoną ilość lipidów na brzegach powiek rano tuż po przebudzeniu (24). Najwięcej gruczołów Meiboma znajduje się od nosa i tylko te pracują cały dzień.

Dojrzewanie meibocytów obejmuje 4 stadia: meibocyty pierwotne (podstawowe), meibocyty różnicujące się, dojrzałe i przejrzałe – w tym stadium dominują pro-

cesy apoptozy regulowanej przez komórki macierzyste.

Ilość wydzieliny w dowolnym miejscu na brzegu powieki można zmierzyć za pomocą meibometru. Obserwuje się, że od okresu pokwitania do siódmej dekady życia mężczyźni produkują większą ilość wydzieliny, co ma prawdopodobnie związek z gospodarką hormonalną, jednak w późniejszym wieku poziom lipidów wyrównuje się u obojga płci.

Mruganie odgrywa podstawową rolę również w przepływie lipidów i ich wymianie. Gdy powieki poruszają się ku górze, wydzielina z gruczołów Meiboma rozprzeczana jest po powierzchni gałki ocznej. Ruch powiek w dół zbiera ją przy brzegu powiek, gdzie pozostaje do czasu ponownego ich otwarcia. Dzięki silnemu wiązaniu lipofilnych białek i lipidów filmu łzowego większość wydzieliny zawija się przy brzegu powiek na kształt harmonijki, tworząc nienaruszoną warstewkę przeznaczoną do ponownego rozprzeczania po rogowce podczas kolejnego mrugnięcia (25). Każdorazowo niewielka część wydzieliny łączy się z lipidami zmagazynowanymi na brzegu powieki, zapewniając stopniową rotację i powolną wymianę warstwy tłuszczowej filmu łzowego. Z brzegu powieki wydzielina przechodzi na okoliczną skórę, zapobiegając zanieczyszczeniu filmu łzowego lipidami ze skóry zdolnymi do jego destabilizacji, nie zaobserwowano ruchu w kierunku odwrotnym.

Rzadsze mruganie i brak zasysania z gruczołów lub zatkanie ich ujść prowadzą do zmniejszenia się wydzielania filmu łzowego, co może uszkadzać jego warstwę lipidową

i następowo zmniejszać grubość, zwiększać parowanie wody i narażać warstwę mucynową na większe zanieczyszczenie.

Regulacja neurohormonalna

Gęsta sieć niezmielinizowanych włókien nerwowych otacza gronka, przewodziki wyprowadzające i przebijają ściany naczyń krwionośnych okolicy gronek. Włókna zawierają różne neurotransmitery i biorą swój początek z różnych miejsc. Dominujące ilościowo włókna przywspółczulne to w przeważającej mierze włókna typu cholinergicznego pochodzące ze zwoju skrzydłowo-podniebiennego. Oprócz nich znajdują się tu włókna CGRP(+) i VIP(+), włókna czuciowe ze zwoju trójdzielonego i współczulne ze zwoju szyjnego górnego.

W badaniach na szczurach wykazano, że nerwy zaopatrujące gruczoł łzowy główny i dodatkowe oraz włókna ze zwoju skrzydłowo-podniebiennego mają to samo pochodzenie z jądra ślinowego górnego (26). Może to świadczyć o istnieniu wspólnej regulacji nerwowej jakościowego składu filmu łzowego, który jest dostosowany optymalnie do aktualnych potrzeb (2), zagadnienie to wymaga jednak dalszych szczegółowych badań.

U ssaków w bliskiej okolicy gruczołów znajdują się włókna czuciowe, współczulne i przywspółczulne, co sugeruje, że na ich pracę mają wpływ mechanizmy peptyderygiczne i autonomiczne. Leżące tu włókna

czuciowe związane są z substancją P (SP) i z peptydem zależnym od kalcytoniny (CGRP), włókna współczulne są związane z katecholaminą i neuropeptydem Y (NPY), włókna cholinergiczne są zależne od naczynioruchowego peptydu jelitowego (VIP) i reagują na tlenek azotu. Te ostatnie położone są w bardzo bliskiej odległości od błony podstawnej gronek gruczołów; gruczoły zatem są unerwione czuciowo i autonomicznie przez zwój nerwu trójdzielnego, zwój szyjny górny i zwój skrzydłowo-podniebienny (27).

Wpływ na wydzielanie gruczołów Meiboma ma poziom hormonów płciowych we krwi. Gruczoły Meiboma mają na swojej powierzchni obydwie typy receptorów. Androgeny, podobnie jak w skórze, zwiększają produkcję łojową oraz hamują rozwój zmian zapalnych w gruczole. Antyandrogeny – octan cyproteronu, octan chlormadinonu (składniki hormonalnych środków antykoncepcyjnych) – oraz estrogeny wykazują działanie przeciwstawne (28).

Poziomy estrogenów – zarówno zmniejszony, jak i podwyższony – mogą dawać objawy dysfunkcji gruczołów Meiboma i ZSO (tab. I).

U pacjentów z zespołem Sjögrena i zespołem niewrażliwości na androgeny występują duże zaburzenia w integralności wydzielniczej gruczołów.

Dynamika komórkowa holokrynowych gruczołów Meiboma i komórek progenitorowych podlega regulacji hormonalnej – regulacja androgenowa pozytywna, estrogenowa negatywna, w tym regulacja wewnątrzgruczołowa (androgeny – up regulacja lipogenezy, hamowanie keratynizacji, testosteron – down regulacja keratynizacji). Hyperkeratynizacja przewodników doprowadzających oraz przewodu doprowadzającego jest procesem krytycznym dla postępującej destrukcji ujść gruczołów, proces ten prowadzi do „wypadnięcia” gruczołów oraz atrofi i przebiega bez cech zapalenia.

Na pracę gruczołów Meiboma w warunkach i prawidłowych, i patologicznych dodatkowy wpływ mają także inne czynniki i stany. Należą do nich (2):

1. naskórkowy czynnik wzrostu (EGF), który stymuluje rozrost i różnicowanie się komórek nabłonkowych gruczołu, na co dowodem jest częstsze występowanie dysfunkcji wydzielniczej gruczołów

Zespół suchego oka (ZSO), MGD	Poziom estrogenów	Poziom androgenów
Menopauza	niski	niski
Laktacja	niski	niski
Ciąża	wysoki	niski
Doustna antykoncepcja	wysoki	niski
Hormonalna terapia zastępcza	wysoki	niski

Tab. I. Poziom estrogenów i androgenów a ZSO i MGD.

- Meiboma u pacjentów chorych na raka przyjmujących inhibitory EGFR,
2. adrenalina aplikowana miejscowo – wywołuje nadmierne rogowacenie ujść gruczołów, prowadząc do ich zatkania i poszerzenia,
 3. kwasy tłuszczowe 3-omega – ich dodatkowe spożycie w diecie korelowało ze zmianami profilu lipidowego wydzieliny, u chorych z zespołem Sjögrena i niewydolnością gruczołów Meiboma zaobserwowano zaburzone wchłanianie tych kwasów,
 4. zaburzenia endokrynologiczne: hypogonadyzm hypogonadotropowy u młodych mężczyzn, którzy z powodu niedoboru androgenów cierpią na niewydolność gruczołów o typie zatkania ujść, jak i pozostałe – choroba Addisona czy niedoczynność przytarczyc prawie zawsze powiązane z ciężkimi postaciami dysfunkcji gruczołów Meiboma.

Główną przyczyną dysfunkcji gruczołów Meiboma związanej z zatkaniami ich ujść jest współwystępowanie nadmiernego rogowacenia komórek nabłonka przewodu wyprowadzającego, a nie – jak przypuszczano wcześniej – komponenta zapalna w obrębie gruczołu. Jako pierwsi relację taką opisał Korb i Henriquez, badając grupę pacjentów noszących soczewki kontaktowe z niską ich tolerancją i współistniejącymi niewielkiego stopnia objawami ZSO. Zauważyli oni, że w ujściach nieczynnych gruczołów gromadzi się wydzielina zawierająca złuszczone komórki naskórka i zagęszczone meibum, a jej ręczne wyciśnięcie i usunięcie zdecydowanie poprawiają komfort noszenia soczewek kontaktowych, stabilizując film

łzowy. Przeprowadzone w późniejszym czasie badania histologiczne u pacjentów z nasilonymi objawami ZSO i ujściami zatkanymi lepką wydzieliną tylko potwierdziły wcześniejsze przypuszczenia. Dowiedziono, że przyczyną cystowatego poszerzenia ujścia przewodu głównego jest hiperkeratyzacja komórek nabłonka wyściełającego. Jest ona również powiązana z metaplastją łuskowatą komórek gronek, która prowadzi do zaniku prawidłowych strukturalnie i czynnościowo meibocytów i sumarycznego spadku ilości wydzielanego meibum. W żadnej z opisanych patologii nie zaobserwowano obecności jakichkolwiek komórek stanu zapalnego.

Komórki macierzyste i czynniki transkrypcyjne

W gruczole Meiboma wyróżnia się trzy odmienne strukturalnie i czynnościowo obszary:

1. wydzielnicze gronka z meibocytami o różnym stopniu dojrzałości,
2. drogi wyprowadzające meibum wysłane czterowarstwowym nabłonkiem,
3. dystalny zrogowaciały odcinek przewodu głównego wydalający lipidy.

Płynne granice anatomiczne i funkcjonalne między poszczególnymi rejonami zapewniają zarówno odmienne receptory na powierzchni komórek, jak i ekspresja różnych białek regulatorowych.

Komórki budujące wszystkie wyżej wymienione obszary gruczołu biorą wspólny początek z komórek prekursorowych,

które leżą w warstwie podstawnej meibocytów (29), oraz przewodników wyprzedzających, które są luźno rozrzucone między komórkami nabłonka i na granicy skórno-śluzówkowej wewnętrzznego brzołu powieki. Komórki prekursorowe są pierwszym pokoleniem komórek macierzystych znajdujących się w sąsiedztwie gronek. Ulegają one szybkim podziałom i różnicowaniu się w komórki wydzielnicze, wysięłające lub rogowaciejące w zależności od rodzaju działającego na nie czynnika transkrypcyjnego.

Komórki gruczołów Meiboma wywodzą się z naskórkowych komórek macierzystych okolicy mieszka włosowego. Mogą one różnicować się w dwie linie komórkowe: nabłonek rogowaciejący z ekspresją markerów keratynizacji komórek lub w populację komórek łojowych po zadziałaniu czynnika transkrypcyjnego c-myc.

Po zadziałaniu czynnika c-myc dalsze różnicowanie komórki łojowej podlega wpływom czynnika transkrypcyjnego indukującego dojrzewanie limfocytów B (BLIMP 1), podstawowego czynnika hamującego działanie c-myc i stymulatora różnicowania się komórek prekursorowych (30). Utrata komórek BLIMP 1 pozytywnych prowadzi do zakłócenia homeostazy wydzielniczej gruczołu, jego nadmiernego rozrostu i wzmocnienia łojotoku.

Właściwe dojrzewanie komórki łojowej wewnątrz gruczołu jest regulowane przez receptory aktywowane proliferatorami pe-

roksysomów typu gamma (PPAR-gamma). PPAR-gamma są aktywowane przez kwasy tłuszczowe i regulują metabolizm lipidów w peroksysomach i mitochondriach – organelach związanych z ich produkcją – oraz stymulują lipogenezę i gromadzenie się kropli tłuszczu. Receptor PPAR gamma to nie tylko kluczowy inicjator syntezy lipidów, ale i regulator ostatnich etapów dojrzewania meibocytów. Zaobserwowano występującą wraz z wiekiem jego redystrybucję na obszarze wewnątrzkomórkowym, ze znacznym zwiększeniem ilości w jądrze. Objawem klinicznym tych zmian są stopniowe zmniejszanie objętości komórki wydzielniczej, prowadzące do jej zaniku, i równoległy spadek produkcji tłuszczów (31). Przypuszcza się, że związki chemiczne o charakterze agonistów lub antagonistów receptora PPAR-gamma mogłyby znaleźć szerokie zastosowanie w modulacji czynności wydzielniczej gruczołów Meiboma.

Równie obiecujące wydają się także badania kliniczne związane z psoriasisą – proteiną gruczołów Meiboma – oraz doświadczenia nad zmianą ekspresji genów takich substancji jak keratyna 6C, kornalina czy proteina B. Bezsprzecznie największe możliwości regulacji wydzielania umożliwią zapewne modyfikacje 270 mRNA związanych z gruczołami.

Poznanie mechanizmów patofizjologii MGD oraz podstaw anatomii i fizjologii ich wydzielania pozwala na udoskonalenie postępowania klinicznego z pacjentem.

Piśmiennictwo:

1. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K, Lemp MA, Sullivan DA: *The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Executive Summary*. IOVS, Special Issue 2011, Vol. 52, No. 4, 1922-1930.
2. Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA: *The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Anatomy, Physiology, and Pathophysiology of the Meibomian Gland*. IOVS, Special Issue 2011, Vol. 52, No. 4, 1938-1979.
3. Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR: *Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes*. Eye 1991, 5, 395-411.
4. Duke-Elder S, Wybar KC: *The Anatomy of the Visual System*. London: Henry Kimpton, 1961, 577.
5. Kaufman PL, Alm A, Levin LA, Nilsson SFE, Ver Hoeve J, Wu S: *Adler's Physiology of the Eye*. Elsevier 2011.
6. Wolff E: *Anatomy of the Eye and Orbit*. London, Lewis and Co., 1954.
7. Knop N, Knop E: *Meibomian glands. Part I: anatomy, embryology and histology of the meibomian glands*. Ophthalmology 2009, 116, 872-883.
8. Greiner JV, Glonek T, Korb DR et al.: *Volume of the 25. Greiner JV, Glonek T, Korb DR et al. Volume of the human and rabbit meibomian gland system*. Adv Exp Med Biol 1998, 438, 339-343.
9. Nicolaides N, Kaitaranta JK, Rawdah TN, Macy JI, Boswell FM, Smith RE: *Meibomian gland studies: comparison of steer and human lipids*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1981, 20, 522-536.
10. Duncan DD, Munoz B, Bandeen-Roche K, West SK: *Assessment of ocular exposure to ultraviolet-B for population studies*. Photochem Photobiol 1997, 66, 701-709.
11. Sloney DH: *UV radiation ocular exposure dosimetry*. Doc Ophthalmol 1995, 88, 243-254.
12. Nicolaides N, Ray T: *Skin Lipids. III Fatty chains in skin lipids. The use of vernix caseosa to differentiate between endogenous and exogenous components in skin surface lipid*. J Am Oil Chem Soc 1965, 42, 702-707.
13. Andersen H, Ehlers N, Matthiessen ME: *Histochemistry and development of the human eyelids*. Acta Ophthalmol (Copenh) 1965, 43, 642-668.
14. Zhang H, Hara M, Seki K, Fukuda K, Nishida T: *eyelid fusion and epithelial differentiation at the ocular surface during mouse embryonic development*. Jpn J Ophthalmol 2005, 49, 195-204.
15. Andrews JS: *The meibomian secretion*. Int Ophthalmol Clin 1973, 13, 23-28.
16. Tiffany JM: *The lipid secretion of the meibomian glands*. Adv Lipid Res 1987, 22, 1-62.
17. McCulley JP, Shine W: *A compositional based model for the tearfilm lipid layer*. Trans Am Ophthalmol Soc 1997, 95, 79-88.
18. Shine WE, McCulley JP: *The role of cholesterol in chronic blepharitis*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1991, 32, 2272-2280.
19. Shine WE, McCulley JP: *Role of wax ester fatty alcohols in chronic blepharitis*. In-

- vest *Ophthalmol Vis Sci* 1993, 34, 3515-3521.
20. Bron AJ, Tiffany JM: *The meibomian glands and tear film lipids. Structure, function, and control.* *Adv Exp Med Biol* 1998, 438, 281-295.
 21. Chew CK, Jansweijer C, Tiffany JM, Dikstein S, Bron AJ: *An instrument for quantifying meibomian lipid on the lid margin: the meibometer.* *Curr Eye Res* 1993, 12, 247-254.
 22. Norn M: *Meibomian orifices and Marx's line; studied by triple vital staining.* *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1985, 63, 698-700.
 23. Korb DR, Blackie CA: *Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location.* *Cornea* 2008, 27, 1142-1147.
 24. Chew CK: *Quantifying meibomian lipid on the human lid margin.* University of Oxford, Oxford 1993.
 25. Bron AJ et al.: *The tear film lipid layer forms a pleated sheet on eye closure.* Presented at the European Association for Eye Research Meeting, Alicante, Spain, 2003.
 26. LeDoux MS, Zhou Q, Murphy RB, Greene ML, Ryan P: *Parasympathetic innervation of the meibomian glands in rats.* *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001, 42, 2434-2441.
 27. Kirch W, Horneber M, Tamm ER: *Characterization of meibomian gland innervation in the cynomolgus monkey (macaca fascicularis).* *Anat Embryol (Berl)* 1996, 193, 365-375.
 28. Sullivan DA, Sullivan BD, Ullman MD: *Androgen influence on the meibomian gland.* *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000, 41, 3732-3742.
 29. Taylor G, Lehrer MS, Jensen PJ, Sun TT, Lavker RM: *Involvement of follicular stem cells in forming not only the follicle but also the epidermis.* *Cell* 2000, 102, 451-461.
 30. Lin Y, Wong KK, Calame K: *Repression of c-myc Transcription by Blimp-1, an inducer of terminal B cell differentiation.* *Science* 1997, 276, 596-599.
 31. Nien CJ, Paugh JR, Massei S, Wahlert AJ, Kao WW, Jester JV: *Age-related changes in the meibomian gland.* *Exp Eye Res* 2009, 89, 1021-1027.

Pytania

1. **Dysfunkcja gruczołów Meiboma (zaznacz nieprawdziwe):**

- A. Jest zawsze poprzedzona objawami zespołu suchego oka.
- B. Jest główną przyczyną powstawania zespołu suchego oka.
- C. Może być wtórna do zespołu suchego oka.
- D. Może być pierwotna dla zespołu suchego oka.
- E. A i D.

2. **Gruczoły Meiboma to gruczoły:**

- A. Autokrynowe.
- B. Holokrynowe.
- C. Merokrynowe.
- D. Apokryfowe.
- E. Niesklasyfikowane.

3. **Zaznacz prawidłowe stwierdzenia dotyczące wydzielania holokrynowego:**

- A. Wydzielanie holokrynowe to proces biologiczny charakterystyczny dla gruczołów łojowych skóry.
- B. Polega na przekształceniu się komórki gruczołu w wydzielinę i wydaleniu w całości.
- C. Ciągłość wydzielania jest zachowana dzięki przesuwanu się nowych komórek ku światłu.
- D. Prawidłowe są odpowiedzi A i B.
- E. Wszystkie odpowiedzi są prawidłowe.

4. **Zaznacz prawidłowe twierdzenie dotyczące warstwy lipidowej filmu łzowego:**

- A. Jest całkowicie i wyłącznie produkowana przez gruczoły Meiboma.
- B. Jest produkowana przez gruczoły Meiboma i gruczoły Zeissa mające swe ujścia u podstawy rzęs wzdłuż brzegów powiek.
- C. O stabilności i integralności filmu łzowego nie decyduje skład jakościowy i/lub ilościowy lipidów.

D. Warstwa lipidowa filmu łzowego jest najgrubszą warstwą filmu łzowego.

E. Prawidłowe są odpowiedzi A i C.

5. **Mechanizmy regulujące wydzielanie gruczołów Meiboma to:**

- A. Kontrola ilości lipidów produkowanych przez retikulum cytoplazmatyczne.
- B. Hormonozależna regulacja produkcji i wydzielania lipidów.
- C. Przerwanie pęcherzyka wydzielniczego.
- D. Uwalnianie neurotransmiterów z zakończeń nerwowych otaczających gruczoły.
- E. Wszystkie odpowiedzi są prawidłowe.

6. **Rola warstwy lipidowej filmu łzowego to:**

- A. Tworzenie gładkiej powierzchni optycznej.
- B. Opóźnianie parowania łez.
- C. Zapewnienie bariery przed zanieczyszczeniami.
- D. Utrzymywanie strukturalnej i refrakcyjnej spójności powierzchni oka.
- E. Wszystkie odpowiedzi są prawidłowe.

7. **Niedostateczna ilość wydzieliny lipidowej może wywoływać:**

- A. Niestabilność łez.
- B. Wydłużenie nieinwazyjnego czasu przerwania filmu łzowego.
- C. Skrócenie inwazyjnego czasu przerwania filmu łzowego.
- D. Zwykle nie prowadzi do wystąpienia zespołu suchego oka.
- E. Prawidłowe są odpowiedzi A i C.

8. **Prawidłowa szerokość brzegu powieki:**

- A. Jest zmienna w czasie (wzrasta przez całe życie).
- B. Ulega stopniowemu ścięnczeniu.
- C. Ulega stopniowemu pogrubianiu do 2,0 mm.
- D. Zmienia się tylko do 5. roku życia.
- E. Stabilizuje się około 30. roku życia.

9. **Zaznacz prawidłowe stwierdzenia dotyczące anatomii gruczołów Meiboma:**

- A. Liczbę, rozmiar i objętość gruczołów Meiboma determinuje wielkość tarczki.
- B. Gruczoły powieki górnej są liczniejsze niż gruczoły powieki dolnej.
- C. Gruczoły powieki dolnej są liczniejsze niż gruczoły powieki górnej.
- D. Prawidłowe są odpowiedzi A i C.
- E. Prawidłowe są odpowiedzi A i B.

10. Ocena gruczołów Meiboma:

- A. Możliwa jest jedynie za pomocą specjalistycznej aparatury.
- B. Może być wykonywana jedynie z użyciem techniki meibografii.
- C. Jest możliwa do wykonania podczas badania w lamie szczelinowej.
- D. Zawsze jest wykonywana jako technika bezkontaktowa.
- E. Prawidłowe są odpowiedzi C i D.

11. Meibocyty to:

- A. Komórki błony podstawnej gruczołów Meiboma.
- B. Komórki tarczki, z których wywodzą się gruczoły Meiboma.
- C. Gronka gruczołów Meiboma wypełnione holokrynowymi komórkami wydzielniczymi.
- D. Komórki mięśniówki gładkiej, która jest odpowiedzialna za kinetykę przewodników wyprowadzających gruczołów Meiboma.
- E. Przewody główne gronek gruczołów Meiboma.

12. Morfologiczne zmiany brzegów powiek związane z wiekiem:

- A. To zmniejszone unaczynienie, przekrwienie i rogowacenie powiek.
- B. Obejmują spłaszczenie brzegu powieki.
- C. To m.in. pojawienie się teleangiektazji spojówkowych.
- D. Zmiany naczyniowe dotyczą przede wszystkim powieki górnej.
- E. Prawidłowe są odpowiedzi C i D.

13. Zaznacz nieprawidłowe stwierdzenie dotyczące embriologii gruczołów Meiboma:

- A. Rozwój gruczołów Meiboma przypada na 3.-7. miesiąc życia płodowego.
- B. Pierwsze zawiązki gruczołów Meiboma pojawiają się w powiece górnej około 4. miesiąca życia płodowego, gdy wymiar długości ciemieniowo-siedzeniowej CRL płodu wynosi 80 mm.
- C. Wzrost zawiązków gruczołów Meiboma przebiega szybciej niż rozwój zawiązków rzęs.
- D. Zawiązki gruczołów Meiboma rozwijają się poprzez wrastanie ektodermy w miejsce połączenia zrosniętych powiek.
- E. Pod koniec 5. miesiąca życia płodowego, gdy CRL mierzy około 140 mm, zawiązki gruczołów zaczynają produkować pierwsze lipidy.

14. Zasadnicze funkcje gruczołów Meiboma to:

- A. Zmniejszenie parowania łez i poprawa stabilności filmu łzowego.
- B. Formowanie wodoszczelnej izolacji, gdy powieki są otwarte.
- C. Tworzenie mucynowej bariery zapobiegającej przechodzeniu patogenów do filmu łzowego i rogówki.
- D. Zapewnienie gładkiej powierzchni optycznej rogówki dla wchodzących promieni światła na granicy powietrze-warstwa wodna.
- E. Zwiększanie napięcia powierzchniowego ułatwiające rozprowadzanie łez.

15. Głównym zadaniem lipidów wydzielanych przez gruczoły jest:

- A. Opóźnienie parowania wody z powierzchni gałki ocznej, gdy oko jest otwarte.
- B. Przyspieszenie parowania wody z powierzchni gałki ocznej, gdy oko jest otwarte.
- C. Opóźnienie parowania wody z powierzchni gałki ocznej, gdy oko jest zamknięte.

- D. Przyspieszenie parowania wody z powierzchni gałki ocznej, gdy oko jest zamknięte.
- E. Zapobieganie maceracji skóry powieki górnej.

16. W skład meibum produkowanego przez meibocyty wchodzi:

- A. Lipidy polarne/hydrofobowe – fosfolipidy, wolne kwasy tłuszczowe.
- B. Lipidy niepolarne – monoestry wosku 16-68%, trójglicerydy 2-43%, wolne sterole, w tym: cholesterol, apolipoproteinaza, lizozym, lipokaina, fosfolipaza.
- C. Substancje dodatkowe i neurohormonalne.
- D. Prawidłowe są odpowiedzi A i B.
- E. Wszystkie odpowiedzi są prawidłowe.

17. Dysfunkcja gruczołów Meiboma prowadzi do:

- A. Zmiany komensali bakteryjnych na powierzchni oka, co jest potencjalnym czynnikiem ryzyka wzrostu liczby zapaleń wnętrza gałki ocznej.
- B. Wzrostu ryzyka „haze” i nacieków po LASIK.
- C. Keratoepiteliopatii punktowej po chirurgii zaćmy.
- D. Wzrostu ryzyka neowaskularyzacji po keratoplastyce drążącej.
- E. Wszystkie odpowiedzi są prawidłowe.

18. W uwalnianiu lipidów z gruczołów Meiboma do magazynu lipidowego na brzegu powieki biorą udział dwa mechanizmy. Pierwszy to niezmienna w czasie sekrecja lipidów w meibocytach i ich przemieszczanie się w obrębie gronek, które stanowią siłę popychającą meibum przez system przewodników wyprowadzających. Drugi, znacznie ważniejszy, to mechaniczna praca mięśni:

- A. Części przedtarczkowej mięśnia okrężnego oka otaczającego końcowy odcinek przewo-

du głównego i część gronek leżących przy granicy brzegu powiek.

- B. Części przedtarczkowej mięśnia Riolana otaczającego końcowy odcinek przewodu głównego i część gronek leżących przy granicy brzegu powiek.
- C. Części przedtarczkowej mięśnia dźwigacza powieki górnej i mięśnia Riolana otaczającego końcowy odcinek przewodu głównego i część gronek leżących przy granicy brzegu powiek.
- D. Części przedtarczkowej mięśnia okrężnego oka i mięśnia Riolana otaczającego końcowy odcinek przewodu głównego i część gronek leżących przy granicy brzegu powiek.
- E. Części przedtarczkowej mięśnia okrężnego oka i antagonistycznie działającego mięśnia Riolana otaczającego końcowy odcinek przewodu głównego i część gronek leżących przy granicy brzegu powiek.

19. Zaznacz prawidłowe:

- A. Gdy oko jest otwarte, wypływ wydzieliny jest hamowany przez skurcz mięśnia Riolana i rozkurcz mięśnia okrężnego oka, co zatrzymuje wydzielinę w świetle przewodów poprzez ich skrócenie i zaciskanie.
- B. Podczas snu, gdy powieki są unieruchomione, tłuszcze gromadzą się wewnątrz głównych przewodów, dopiero rano zostają uwolnione po wznowieniu mrugania.
- C. Na powiekach znajduje się 30-krotnie więcej wydzieliny tłuszczowej niż jej całkowita objętość zawarta w filmie łzowym.
- D. Prawidłowe są wszystkie odpowiedzi.
- E. Prawidłowe są odpowiedzi A i C.

20. Na pracę gruczołów Meiboma zarówno w warunkach prawidłowych, jak i patologicznych dodatkowy wpływ mają także inne czynniki i stany. Należą do nich:

- A. Naskórkowy czynnik wzrostu (EGF).
- B. Adrenalina aplikowana miejscowo, która wywołuje nadmierne rogowacenie ujęć gruczołów, prowadząc do ich zatkania i poszerzenia.
- C. Kwasy tłuszczowe 3-omega.
- D. Zaburzenia endokrynologiczne.
- E. Wszystkie ww. odpowiedzi są prawidłowe.

21. Dynamika komórkowa holokrynowych gruczołów Meiboma podlega regulacji hormonalnej:

- A. Regulacji androgenowej negatywnej.
- B. Regulacji estrogenowej pozytywnej.
- C. Regulacji wewnątrzgruczołowej (androgeny – up regulacja lipogenezy, hamowanie keratynizacji, testosteron – down regulacja keratynizacji).
- D. Prawidłowe są odpowiedzi A i C.
- E. Prawidłowe są odpowiedzi A i B.

22. Zaznacz prawidłowe stwierdzenie dotyczące mechanizmów obstrukcji gruczołów Meiboma:

- A. Hyperkeratynizacja przewodników doprowadzających oraz przewodu doprowadzającego jest procesem krytycznym dla postępującej destrukcji ujęć gruczołów.
- B. Hyperkeratynizacja nie prowadzi do „wypadnięcia” gruczołów i atrofii.
- C. Hyperkeratynizacja przebiega bez cech zapalenia.
- D. Hyperkeratynizacja jest hamowana przez estrogeny.
- E. Hyperkeratynizacja przebiega zawsze z objawami zapalenia widocznymi na powierzchni oka.

23. Zaznacz nieprawidłowe stwierdzenia dotyczące MGD:

- A. Najczęstszą postacią MGD jest postać obturacyjna.
- B. MGD może być wywołane leczeniem anty-androgenowym.
- C. MGD może być związane z użytkowaniem soczewek kontaktowych.
- D. MGD dotyka równie często mężczyzn i kobiet.
- E. MGD może towarzyszyć zespołowi Sjögrena.

24. Estrogeny są związane z wystąpieniem MGD:

- A. Poziomy estrogenów, zarówno zmniejszony, jak i podwyższony, mogą dawać objawy dysfunkcji gruczołów Meiboma i zespołu suchego oka.
- B. Tylko podwyższony poziom estrogenów może dawać objawy dysfunkcji gruczołów Meiboma i zespołu suchego oka.
- C. Tylko zmniejszony poziom estrogenów może dawać objawy dysfunkcji gruczołów Meiboma i zespołu suchego oka.
- D. Objawy suchego oka w przeciwieństwie do objawów MGD nie są związane z poziomem estrogenów.
- E. Objawy MGD są związane z wysokim poziomem androgenów we krwi.

25. Gruczoły Meiboma:

- A. Są unerwione ruchowo.
- B. Są unerwione tylko czuciowo.
- C. Są unerwione czuciowo i autonomicznie.
- D. Unerwienie gruczołów pochodzi od n. III.
- E. Unerwienie gruczołów jest związane z n. VII.



PROGRAM EDUKACYJNY
„KOMPENDIUM OKULISTYKI”

Zeszyt 2'2011 (14)

**GRUCZOŁY MEIBOMA – PODSTAWY ANATOMII, FIZJOLOGII ORAZ
REGULACJI WYDZIELANIA**

dr n. med. Anna M. Ambroziak, dr Dorota Mierzejewska

Odpowiedzi na pytania*

imię i nazwisko

adres

tel. e-mail:

1.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

2.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

3.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

4.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

5.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

6.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

7.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

8.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

9.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

* Odpowiedzi na pytania zawarte w zeszytce 2'2011 (14) prosimy odsyłać do 15.09.2011 roku.



10.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

11.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

12.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

13.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

14.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

15.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

16.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

17.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

18.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

19.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

20.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

21.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

22.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

23.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

24.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

25.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

Wyrażam zgodę na przetwarzanie moich danych osobowych w celach marketingowych z zachowaniem gwarancji poufności danych osobowych zawartych w niniejszym zgłoszeniu zgodnie z wymogami ustawy o ochronie danych osobowych z dnia 29 sierpnia 1997 r. (Dz.U. z 1997 r., Nr 133, poz. 883 z późniejszymi zmianami).

podpis

data

PROGRAM EDUKACYJNY
„KOMPENDIUM OKULISTYKI”

Zeszyt 1'2011 (13)

**ROLA LEKARZA OKULISTY W DIAGNOSTYCE I LECZENIU
GUZÓW PRZYSADKI MÓZGOWEJ**

prof. dr hab. n. med. Zofia Mariak,
dr n. med. Iwona Obuchowska,
dr Diana Dmuchańska

Odpowiedzi na pytania

1A	6A	11B	16A	21D
2C	7D	12D	17D	22D
3C	8B	13D	18D	23D
4A	9D	14D	19C	24B
5C	10D	15A	20A	25A

Anna M. Ambroziak, Monika Łazicka-Gałecka

Autorzy cytowanych prac (1-4) zbadali wpływ zmian biochemicznych rogówki na pomiary ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP), zwracając szczególną uwagę na parametry, które mogą w przyszłości zastąpić ten historyczny i niezmiennie podstawowy parametr diagnostyki i monitorowania jaskry. Bardzo interesujące są również wyniki badań, które zmieniają nasze spojrzenie na centralną grubość rogówki (CCT) – aktualnie najistotniejszy czynnik wpływający na interpretację pomiarów IOP.

Na elastyczność rogówki wpływa wiele czynników, w tym jej grubość, skład kolagenowy, upakowanie włókien kolagenowych oraz stopień uwodnienia. Także zdolność odkształcania rogówki jest zależna od wielu czynników i osobniczo zmienna.

Omówione badania stanowią jedynie fragment popularnego kierunku, którym jest nowe spojrzenie na biomechanikę rogówki. Analizowane informacje uzyskuje się za pomocą aparatu Ocular Response Analyzer firmy Reichert, a podstawowe parametry to:

- CH (mmHg) – Corneal Hysteresis (histereza rogówkowa) – odzwierciedlająca właściwości wiskoelastyczne rogówki oraz czuły wskaźnik spoistości biomechanicznej. CH określana jest na podstawie różnicy między ciśnieniem ugięcia (wgnębienia) rogówki a ciśnieniem powrotu (odgięcia) rogówki, średnio wynosi 12,5 mmHg. Obniżona CH podobnie jak obniżona CCT zaniżają wartości IOP i są niezależnym czynnikiem progresji zmian jaskrowych;
- IOPcc (mmHg) – corneal compensated IOP (ciśnienie wewnątrzgałkowe uwzględniające kompensację rogówkową, bez związku z CCT, ma stałe wartości nawet po zabiegach chirurgii refrakcyjnej typu LASIK). Parametr ten ma najmniejszy wpływ na interpretację wyników, gdyż uwzględnia właściwości biomechaniczne rogówki;
- CRF (mmHg) – Corneal Resistance Factor (współczynnik oporu rogówkowego) – parametr ten uwzględnia sumaryczny efekt czynników wisko- i elastycznych, jego miarą jest szybkość uginania się rogówki. CRF pozwala na ocenę podatności rogówki na odkształcenie – w oczach prawidłowych CRF i CH mają praktycznie jednakowe wartości, obniżony CRF wskazuje na zaburzoną spoistość rogówkową, co może tłumaczyć, dlaczego pomimo zwiększonej CCT (np. w dystrofii Fuchsa) ciśnienie wewnątrzgałkowe jest zaniżone.

Autorzy badając ciśnienie wewnątrzgałkowe metodą manometryczną oraz aplanacyjną w oczach po enukleacji, zaobserwowali różnice wartości nawet o 17 mmHg.

Podstawowe wnioski, które postawiono w pracach, są następujące:

1. CCT i CH to ważne niezależne czynniki prognostyczne w diagnostyce i monitorowaniu jaskry i nadciśnienia ocznego;
2. czynniki biomechaniczne mają większy wpływ na wartość pomiaru IOP niż CCT;
3. u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami powierzchni oka, zwłaszcza po przebytych operacjach rogówkowych, pomiar aplanacyjny tonometrem Goldmanna, nawet po uwzględnieniu wartości CCT, może być obarczony dużym błędem;
4. nowe parametry biomechaniczne rogówki – CH, CRF, IOPcc – umożliwiają obiektywny pomiar IOP w oczach ze zmienioną chorobowo powierzchnią oka.

W podsumowaniu należy podkreślić, jak ważna jest ocena centralnej grubości rogówki u pacjentów diagnozowanych i leczonych z powodu jaskry. Obecnie według obowiązujących norm jej przeprowadzenie jest konieczne.

PIŚMIENNICTWO

1. Influence of corneal biomechanical properties on IOP measurement. Jour Of Cat and Ref Surgery 08.2009.
2. The influence of CCT on IOP. Ophthalmology Times 01-02. 2011.
3. IOP correction. EuroTimes 02. 2011.
4. Reproducibility of ocular response analyzer measurements and their correlation with central corneal thickness. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2010, 248,1617-1622.

**Informacje dotyczące programu
dostępne są na stronie www.pto.com.pl**

PARTNER PROGRAMU



Po wypełnieniu dołączonej karty odpowiedzi
proszę przekazać ją przedstawicielowi firmy Santen OY
Przedstawicielstwo w Polsce
lub odesłać na adres:

Santen Oy S.A. Przedstawicielstwo w Polsce
ul. Bitwy Warszawskiej 1920 r. Nr 18/107
02-366 Warszawa

W przypadku jakichkolwiek pytań prosimy o kontakt telefoniczny:

+48(22) 668 60 04

+48(22) 668 59 88

lub mailowy na adres: biuro@santen.com.pl