

ARTYKUŁ REDAKCYJNY

Michał Fila, Andrzej Bogucki

Received: 01.02.2006

Accepted: 27.02.2006

Published: 31.03.2006

Farmakologiczna diagnostyka zaburzeń autonomicznego unerwienia źrenicy

Pharmacological diagnosis of autonomic pupil denervation

Kliniczny Oddział Chorób Układu Pozapiramidowego, II Katedra Chorób Układu Nerwowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Zgierzu
 Adres do korespondencji: Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Zgierzu, ul. Parzęczewska 35, 95-100 Zgierz, tel./faks: 042 714 43 40, e-mail: michalfila@poczta.onet.pl
Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Testy farmakologiczne służące do oceny autonomicznego odnerwienia źrenicy są powszechnie wykorzystywane w krajach Europy Zachodniej oraz Stanach Zjednoczonych. Główną ich zaletą jest możliwość zlokalizowania poziomu uszkodzenia dróg autonomicznych unerwiających źrenicę. Testy te stwarzają szansę na ograniczenie liczby innych kosztownych badań diagnostycznych, w tym obrazowych. Postępowanie takie ma szczególnie duże znaczenie w diagnostyce współczulnego odnerwienia źrenicy, ze względu na długość i skomplikowany przebieg drogi współczulnej. Substancje niezbędne do wykonywania testów farmakologicznych źrenicy nie są zarejestrowane w Polsce, co praktycznie wyklucza tę formę diagnostyki – ze względu na brak na rynku farmaceutycznym niezbędnych preparatów. Najbardziej użytecznymi testami w diagnostyce współczulnego odnerwienia źrenicy są testy z hydroksyamfetaminą oraz kokainą. Zastosowanie hydroksyamfetaminy pozwala odróżnić uszkodzenie pierwszego lub drugiego neuronu drogi współczulnej od uszkodzenia neuronu trzeciego, natomiast zastosowanie testu z kokainą umożliwia odróżnienie uszkodzenia pierwszego neuronu od uszkodzenia dwóch pozostałych neuronów. Tak więc wykonanie obydwu testów pozwoliłoby na precyzyjne rozróżnienie miejsca uszkodzenia drogi współczulnej unerwienia źrenicy. Niestety, preparat kokainy nie jest dostępny w Europie (stosuje się go jedynie w USA). W przypadku podejrzenia uszkodzenia drogi przywspółczulnej najważniejszą substancją używaną w testach jest karbachol, który jednak nie może być uznany za substancję idealną – po jego zastosowaniu (zakropleniu do oka) źrenica z uszkodzonym drugim neuronem i źrenica u pacjenta z zespołem Holmesa-Adiego zachowują się tak samo. Możliwe jest zatem tylko odróżnienie uszkodzenia pierwszego neuronu drogi przywspółczulnej od uszkodzenia neuronu drugiego lub od zespołu Holmesa-Adiego. Wykonując test z użyciem pilokarpiny, możemy wskazać jedynie farmakologiczne wyblokowanie receptorów cholinergicznym w szczelinie synaptycznej, wykluczając pozostałe przyczyny patologicznego rozszerzenia źrenicy, czyli uszkodzenie drogi przywspółczulnej.

SŁOWA KLUCZOWE: autonomiczne odnerwienie źrenicy, testy farmakologiczne, anizokoria, zespół Holmesa-Adiego, zespół Hornera, droga współczulna unerwienia źrenicy, droga przywspółczulna unerwienia źrenicy

Summary

Pharmacological tests are widely used in evaluation of autonomic pupil denervation in Western Europe and United States. These tests allow to localize the level of lesion of pupil's autonomic pathways. The application of such tests can reduce the number of the other necessary and expensive diagnostic tests, including imaging

studies. Such approach is of special value in diagnosing sympathetic pupil denervation, due to complexity of the sympathetic pathways. The use of pharmacological test in diagnosis of pupil denervation is limited in Poland due to unavailability of the necessary substances. The lack of availability of adequate pharmacological substances is the main factor limiting this form of diagnostics. The most useful tests used in diagnostics of sympathetic pupil denervation are the hydroxyamphetamine and cocaine tests. The application of hydroxyamphetamine enables the investigator to distinguish first or second neuron damage from the third neuron injury. However, the cocaine test allows to distinguish between the first neuron damage and the injury of the second or third sympathetic neuron innervating the pupil. Thus, only application of both tests – one after the other – allows us to precisely locate the site of damage in the sympathetic pathway. Unfortunately, the cocaine solution is not available in Europe (is used only in the USA). In case of suspected damage of parasympathetic pathway innervating the pupil, the most used is the carbachol test. Unfortunately, this substance is not perfect, because after application to the eye, the pupil with damaged second parasympathetic neuron or the pupil in a patient with Holmes-Adie syndrome act exactly the same. Thus, it is only possible to distinguish between the first parasympathetic neuron damage and second neuron damage or Holmes-Adie syndrome. The pilocarpine test enables the investigators to distinguish the pharmacological blockade of cholinergic receptors in synapse from all other possible causes of pathological pupil dilatation.

KEY WORDS: autonomic pupil denervation, pharmacological tests, anisocoria, Holmes-Adie syndrome, Horner syndrome, sympathetic pathway innervating the pupil, parasympathetic pathway innervating the pupil

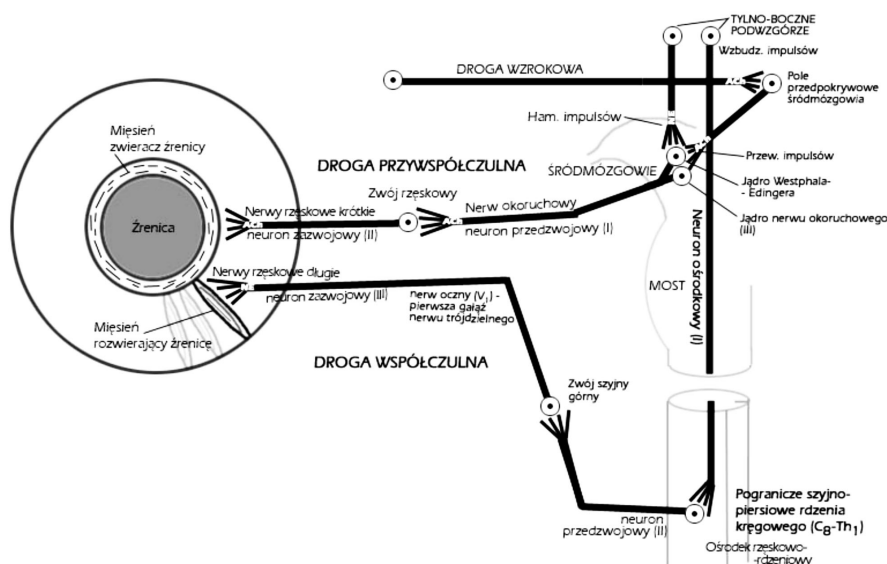
WSTĘP

D iagnostyka farmakologiczna jest prostą i zarazem tanią metodą wstępnej lokalizacji uszkodzenia dróg autonomicznych zaopatrujących źrenicę^(1,2). Już we wczesnych latach 70. testy te były szeroko stosowane na świecie (przede wszystkim w Stanach Zjednoczonych oraz Skandynawii), natomiast w Polsce do dzisiejszego dnia ich znajomość jest niewielka.

ANATOMIA UNERWIENIA ŻRENICY⁽²⁻⁹⁾

Źrenica pozostaje pod kontrolą zarówno współczulnej, jak i przywspółczulnej części układu autonomicznego. Układ współczulny zaopatruje włókna mięśnia rozwierającego źrenicę, a układ przywspółczulny unerwia mięsień

zwieracz źrenicy. Oba te mięśnie znajdują się w tęczęwce. Droga współczulna składa się z trzech neuronów, natomiast droga przywspółczulna jest drogą dwuneuronową. Pierwszy neuron (ośrodkowy) drogi współczulnej zlokalizowany jest w tylnobocznej części podwzgórza. Stąd włókna nerwowe biegną przez pień mózgu do rdzenia kręgowego, gdzie na poziomie C7-Th1, w ośrodku rzeszkowo-rdzeniowym, tworzą synapsę z drugim neuronem (przedzwojowym). Następnie wypustki drugiego neuronu przechodzą w okolice szczytu płuca (osklepka), otaczają tętnicę podobojczykową, przechodzą przez zwój szyjny dolny (zwój gwiazdasty) bez tworzenia synapsy i docierają do trzeciego neuronu (zazwojowego), który znajduje się w zwoju szyjnym górnym mieszczącym się w okolicy kąta żuchwy. Włókna neuronu zazwojowego biegną wraz z tętnicą szyjną wewnętrzną przez otwór po-



szarpany do zatoki jamistej, dołączają się do nerwu odwodzącego, a następnie wchodzi do oczodołu z pierwszą gałęzią nerwu trójdzielnego, czyli z nerwem ocznym. Dalej poprzez nerwy rzęskowe tylne długie zaopatrują włókna mięśnia rozszerzającego źrenicę.

Przebiegiem neuronalnym w układzie współczulnym pomiędzy pierwszym i drugim oraz drugim i trzecim neuronem jest acetylocholina, natomiast w zakończeniu nerwowo-mięśniowym rolę mediatora odgrywa norepinefryna.

Droga przywspółczulna dla źrenicy rozpoczyna się neuronem (ośrodkowym) zlokalizowanym w jądrze Westphala-Edingera, będącym grzbietowo-przednią częścią jądra nerwu okoruchowego i położonym w opuszcze śródmózgowia, w dole międzykonarowym. Przelączenie na drugi neuron (zawojowy) odbywa się w zwoju rzęskowym, który znajduje się w szczycie oczodołu. Dalej włókna przywspółczulne prowadzone nerwami rzęskowymi krótkimi wnikają do gałki ocznej przez twardówkę i docierają do mięśnia zwieracza źrenicy w tęczęwce. W układzie przywspółczulnym mediatorem pomiędzy obydwojoma neuronami, jak również w zakończeniu nerwowo-mięśniowym jest acetylocholina.

Przebieg obydwu dróg autonomicznych odpowiedzialnych za czynność źrenicy przedstawia rys. 1.

W tabelach 1 i 2 przedstawiono możliwe przyczyny uszkodzenia – na różnych poziomach – dróg, odpowiedzialnych współczulnej i przywspółczulnej. Ze względu na znacznie dłuższy i bardziej skomplikowany przebieg trzynaonowej drogi współczulnej lista potencjalnych przyczyn jej uszkodzenia jest znacznie dłuższa.

TESTY FARMAKOLOGICZNE STOSOWANE W DIAGNOSTYCE WSPÓLCZULNEGO ODNERWIENIA ŻRENICY^(23,24)

Do mięśni źrenicy zlokalizowanych w tęczęwce dochodzi pobudzenie z układu zarówno współczulnego, jak i przywspółczulnego. Gdy któraś z dróg ulega jednostronnemu uszkodzeniu, przeważa czynność drugiej części układu autonomicznego, czego wyrazem jest anizokoria⁽²⁵⁾, czyli różnica pomiędzy średnicą obu źrenic. Nasilenie anizokorii zależy od miejsca oraz stopnia uszkodzenia drogi nerwowej (częściowe czy całkowite). Możliwe jest zlokalizowanie uszkodzenia drogi przywspółczulnej poprzez obserwację reakcji źrenicy na zakroplony do oka lek cholinergiczny oraz określenie miejsca przerwania przewodzenia w układzie współczulnym na podstawie oceny odpowiedzi źrenicy na podany do oka preparat adrenergiczny.

Leki wykorzystywane do farmakologicznej diagnostyki autonomicznej denerwacji źrenicy działają w sposób pośredni lub bezpośredni. Mechanizm pośredni doprowadza do zwiększonej akumulacji mediatora w szczelinie synaptycznej. Dochodzi do tego na drodze hamowania rozkładu neurotransmitera (np. poprzez unieczynnienie enzymu rozkładającego mediator, jak to ma miejsce w przypadku karbacholu i mecholylu) lub hamowania jego zwrotnego wychwytu do zakończenia nerwowego (w przypadku kokainy). Inną drogą pośredniego mechanizmu działania jest wzrost stężenia mediatora w szczelinie synaptycznej poprzez zwiększone jego uwalnianie z zakończenia nerwowego. W taki sposób działa hydro-

Miejsce uszkodzenia	Przyczyny uszkodzenia
1. Pierwszy neuron – ośrodkowy (tylno-boczna część podwzgórza) i jego akson	– udary niedokrwienne lub krwotoczne pnia mózgu – guzy tylnej jamy czaszki
2. Drugi neuron – przedzwojowy (ośrodek rzęskowo-rdzeniowy, poziom C7-Th1) i jego akson	– guzy nowotworowe w obrębie klatki piersiowej i szyi (np. guz Pancoasta, czyli szczytu płuca), miejscowy lub przerzutowy rozrost nowotworowy węzłów chłonnych szyi – uszkodzenia jatrogenne, np. usunięcie węzłów chłonnych szyjnych podczas doszczepnej operacji guzów piersi lub nowotworów ślinianek
3. Trzeci neuron – zawojowy (zwoj szynny górny, w okolicy kąta zuchwy) i jego akson	– samoistne tętniaki tętnicy szyjnej wewnętrznej ⁽¹⁷⁾ – urazy szyi z uszkodzeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej (pourazowe pseudotętniaki) lub uszkodzenie zwoju szynnego górnego (również w wyniku działań jatrogennych) ⁽¹⁸⁾ – zwężenie tętnic szyjnych na podłożu miażdżycowym ⁽¹⁹⁾ – urazy głowy: złamania kości podstawy czaszki, urazy penetrujące do zatoki jamistej – guzy nowotworowe: nerwiaki okołozwojowe zwojów szyjnych, złośliwe nowotwory ślinianki przyusznej, pierwotnie złośliwe guzy kości skroniowej i nosogardzieli, guzy pierwotne lub przerzutowe o lokalizacji okołogardłowej bądź okołosiodłowej (jama czaszki) oraz w obrębie podstawy czaszki (okolicy otworu szynnego wielkiego i otworu tętnicy szyjnej) – zakrzepica zatoki jamistej – zapalenie zatoki jamistej (bolesna oftalmoplegia = zespół Tolosa-Hunta) ⁽²⁰⁾ – zapalenie tkanek miękkich oczodołu – zapalenie zatok sitowych – nowotwory oczodołu – neuropatia nerwów czaszkowych, np. w przebiegu cukrzycy

Tabela 1. Najczęstsze przyczyny uszkodzenia włókien współczulnych unerwiających źrenicę^(3,5,10-16)

ksyamfetamina (tyramina). Drugą grupę substancji chemicznych wykorzystywanych w testach farmakologicznych stanowią preparaty działające bezpośrednio na receptory znajdujące się na błonie komórki efektorowej. Taki jest mechanizm działania epinefryny, pilokarpiny oraz fenylefryny, przy czym w ostatnim przypadku jest to mechanizm działania wysoce selektywny, tzn. pobudzone zostają tylko konkretne, wyselekcjonowane receptory. Poniżej omówiono substancje najczęściej wykorzystywane do lokalizacji uszkodzenia drogi współczulnej i przywspółczulnej unerwiającej źrenicę.

KOKAINA ^(5,26-28)

1. Mechanizm działania pośredni, poprzez akumulację norepinefryny w szczelinie synaptycznej na drodze hamowania jej rozkładu i zwrotnego wychwytu do zakończenia nerwowego. Zachowane jest jedynie fizjologiczne, podstawowe uwalnianie transmittera z zakończenia nerwowego do synapsy.
2. Stosuje się 2 krople roztworu 5% lub 1 kroplę roztworu 10% (wyższe stężenie może spowodować toksyczne uszkodzenie nabłonka rogówki).
3. Maksymalne rozszerzenie źrenicy po jej zakropleniu występuje mniej więcej po 3-4 godzinach i może utrzymywać się nawet do 24 godzin⁽²⁹⁾.

HYDROKSYAMFETAMINA (TYRAMINA) ^(5,6,28,30-32)

1. Używana w postaci 1% roztworu.
2. Mechanizm działania pośredni, jednak inny niż w przypadku kokainy; polega na zwiększonym uwalnianiu norepinefryny z zakończenia nerwowego. Według niektórych autorów hydroksyamfetamina ma

również działanie bezpośrednie, tzn. jest bezpośrednim agonistą receptorów adrenergicznych alfa i beta.

3. Stosuje się ją przede wszystkim do odróżnienia uszkodzenia trzeciego neuronu od uszkodzenia neuronu pierwszego lub drugiego (patrz tabela 3).
4. W teście łączonym z kokainą podanie tyraminy możliwe jest dopiero po upływie 2 dni od zakropleniu kokainy.
5. Główną zaletę hydroksyamfetaminy stanowi brak błędów wynikających z międzysobniczych różnic we wrażliwości na ten preparat oraz błędów spowodowanych zakropleniem niejednakowej ilości substancji do obu oczu.

EPINEFRYNA (ADRENALINA) ^(2,5,28,33)

1. Stosowana w roztworze 0,1%.
2. Mechanizm działania: bezpośrednia stymulacja receptorów adrenergicznych.
3. Zakropleniu 0,1% stężenia adrenaliny może nie wywołać efektu ze względu na różnice międzysobnicze we wrażliwości receptorów na lek.
4. W niektórych przypadkach, pomimo uszkodzenia trzeciego neuronu drogi współczulnej, oczekiwany efekt rozszerzenia źrenicy (powyżej 2 mm) po podaniu preparatu może nie wystąpić w ogóle lub średnica źrenicy może być mniejsza niż 2 mm. Taka ewentualność znacznie ogranicza użyteczność adrenaliny w testach farmakologicznych.

FENYLEFRYNA (NEOSYNEFRYNA) ^(5,28)

1. Używana jako roztwór 1%, rzadziej – 0,1%. W postaci roztworów 2,5% i 5% stosowana w okulistyce do

Miejsce uszkodzenia	Przyczyny uszkodzenia
1. Pierwszy neuron – przedzwojowy, ośrodkowy (śródmózgowie – jądro Westphala-Edingera, grzbietowo-przednia część jądra nerwu okoruchowego) i jego akson	– zmiany naczyniowopochodne (udar niedokrwienny, krwotoczny, tętniak lub inna malformacja naczyniowa) – rzadziej proces nowotworowy o lokalizacji w śródmózgowiu, pniu mózgu i szyszynce (w ostatnim przypadku częściej u dzieci) – neuropatia nerwu okoruchowego o różnej etiologii, np. w cukrzycy ⁽²²⁾ – kiła trzeciorzędowa (porażenie postępujące) z towarzyszącym zajęciem kilku nerwów czaszkowych, w tym również nerwu okoruchowego (rzadko)
2. Drugi neuron – zazwojowy (zwój rzęskowy, w szczycie oczodołu) i jego akson	– uraz szczytu oczodołu – uszkodzenie zwoju rzęskowego – infekcja wirusem <i>Herpes zoster</i> – zapalenie zwoju rzęskowego – jako objaw zejściowy: a) anginy paciorkowcowej gardła b) ropnia okołozębowego – przerzuty nowotworowe do błony naczyniowej oka – uszkodzenia jatrogenne, np. po laserowym leczeniu odwarstwienia siatkówki lub po witrektomii
Szczególną postacią zaburzeń przywspółczulnego unerwienia źrenicy jest zespół Holmesa-Adiego (brak ustalonej przyczyny).	

rozszerzenia źrenicy przy badaniu dna oka. Wyższe stężenie, np. 10% może wywołać przełom nadciśnieniowy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

2. Mechanizm działania bezpośredni, podobnie jak epinefryny, z tą różnicą, że jest to działanie wysoce selektywne, polegające na bezpośredniej stymulacji jedynie receptorów alfa-adrenergicznych na miocycie.
3. Roztwór 1% może wywołać umiarkowany efekt miotropyczny przy uszkodzeniu trzeciego neuronu lub nie wywołać go w ogóle w przypadku uszkodzenia neuronu drugiego. Z kolei zastosowanie 0,1% roztworu może nie dać żadnego efektu, niezależnie od lokalizacji uszkodzenia drogi współczulnej.

WŁAŚCIWOŚCI SUBSTANCJI FARMAKOLOGICZNYCH STOSOWANYCH W TESTACH OCENIAJĄCYCH PRZYWSPÓŁCZULNE ODNERWIENIE ŻRENICY

1. Pierwszym preparatem mającym zastosowanie w tej ocenie jest mecholyl (2,5%)⁽²⁾ lub karbachol (2-3%). Obie substancje są syntetycznymi estrami choliny, a ich budowa chemiczna przypomina budowę (fizjologicznie występującej w szczelinie synaptycznej) acetylocholinę, będącej naturalnym estrem choliny. Ich mechanizm działania jest synergistyczny z fizjologicznym działaniem acetylocholinę, bezpośredni – na drodze pobudzenia receptorów, a zarazem również pośredni, poprzez unieczynnienie acetylocholinesterazy – enzymu rozkładającego acetylocholinę, co ostatecznie powoduje nagromadzenie acetylocholinę w szczelinie synaptycznej.
2. Ze względu na dużą „niestabilność” mecholyłu zaleca się przygotowanie świeżego roztworu do każdego testu.

Kolejnym związkiem wykorzystywanym do oceny unerwienia parasympatycznego źrenicy jest pilokarpina^(6,10,23,33), alkaloid imidazolowy będący antagonistą kompetywnym atropiny:

1. Stosowana w postaci roztworu 0,5%. W przypadku braku efektu dopuszczalne jest użycie wyższego stężenia.

2. Mechanizm działania: bezpośredni, tzn. pilokarpina jest agonistą receptorów cholinergicznym.
3. Używana przede wszystkim do odróżnienia rozszerzenia źrenicy spowodowanego uszkodzeniem drogi przywspółczulnej od jej rozszerzenia jako skutku działania atropiny, zakroplonej wcześniej przez okulistę lub w wyniku przypadkowego wtrącenia tego alkaloidu do oczu (zawiera go np. wilcza jagoda).
4. Uwaga: Przy rozróżnianiu rozszerzenia źrenicy spowodowanego uszkodzeniem drogi przywspółczulnej i rozszerzenia w wyniku podania atropiny należy również zwrócić uwagę na inne objawy występujące w tym drugim przypadku, np. zblednięcie spojówki.

METODYKA PRZEPROWADZANIA TESTÓW ŻRENICZNYCH^(2,23)

Substancje farmakologiczne podajemy zarówno do oka ze źrenicą, co do której istnieje podejrzenie odnerwienia, jak i do oka zdrowego, czyli oka kontrolnego. Z kolei w przypadku anizokorii, przy braku podejrzenia co do charakteru uszkodzenia (węższa źrenica wynikiem porażenia współczulnego czy źrenica szersza jako efekt porażenia przywspółczulnego), należy wykonać testy oceniające unerwienie zarówno współczulne, jak przywspółczulne. Oznacza to, że w obu badaniach ta sama źrenica raz jest źrenicą badaną, a drugi raz kontrolną. Celem porównania należy zawsze wykonać zdjęcie obydwu źrenic lub zmierzyć i zanotować ich średnicę zarówno przed, jak i po zakropleniu preparatu⁽³⁴⁾.

Ilość i stężenie substancji wystarczające do wywołania efektu pod postacią zwężenia lub rozszerzenia źrenicy badanej są równe ilości i stężeniu preparatu powodującego ten sam efekt w źrenicy kontrolnej. Oznacza to, że po stwierdzeniu jakiegokolwiek reakcji źrenicy kontrolnej na dany preparat, przy braku odpowiedzi w oku badanym, nie wykonujemy kolejnej próby ze zwiększoną dawką lub stężeniem preparatu, by za wszelką cenę uzyskać efekt działania podanej substancji na źrenicę oka diagnozowanego (preparat był podany w wystarczającej dawce, by wywołać widoczny efekt w oku kontrolnym). Pacjenci z łzawieniem powinni być poddani badaniu dopiero po jego ustąpieniu, ze względu na istniejącą

	Uszkodzenie pierwszego neuronu	Uszkodzenie drugiego neuronu	Uszkodzenie trzeciego neuronu
5-10% roztwór kokainy (wg Maloneya*) 0,1% roztwór epinefryny (adrenalin) 1% roztwór hydroksyamfetaminy ^(28,32) 1% roztwór fenylefryny	nieznaczne i powolne rozszerzenie brak rozszerzenia pełne rozszerzenie brak lub nieznaczne rozszerzenie	brak lub nieznaczne rozszerzenie brak rozszerzenia lub <2 mm pełne rozszerzenie nieznaczne lub średnie** rozszerzenie	brak rozszerzenia rozszerzenie >2 mm brak rozszerzenia średnie lub pełne** rozszerzenie

Wszystkie opisane w tabeli reakcje określone są w stosunku do reakcji źrenicy oka zdrowego na ten sam preparat.

* Inni autorzy sugerują brak jakiegokolwiek reakcji źrenicy na zakroploną kokainę – niezależnie od miejsca uszkodzenia drogi współczulnej.

** Średnie rozszerzenie oznacza średnicę źrenicy ≤2 mm, pełne rozszerzenie – średnicę źrenicy >2 mm.

Tabela 3. Farmakologiczna ocena współczulnego odnerwienia źrenicy^(2,3,5,14,23,28,32,35)

możliwość wyplukania preparatu i zafałszowania wyników testu.

Mając pewność, że ta sama ilość preparatu została podana do obu oczu oraz że rogówka w obu przypadkach nie jest naruszona, przy stwierdzeniu takiej samej średnicy źrenicy po i przed zakropieniem preparatu możemy wykluczyć uszkodzenie dróg autonomicznych unerwiających źrenicę.

Na odpowiedź źrenicy w testach farmakologicznych wpływ mogą mieć następujące czynniki⁽²⁾:

- Kolor oczu – generalną zasadą jest, że im więcej barwnika znajduje się w tęczówce („ciemne oczy”), tym wolniejszy jest efekt działania zakroplonego preparatu, ze względu na wiązanie się jego cząsteczek z cząsteczkami melaniny (barwnika tęczówki). Następnie z takiego kompleksu zakroplona substancja, po określonym czasie, jest uwalniana i dopiero w postaci wolnej (niezwiązanej) działa na receptor. Średni czas odpowiedzi w testach farmakologicznych, poprzez zmianę średnicy źrenicy, dla oczu niebieskich i ciemnobrązowych różni się, tzn. oczy ciemniejsze reagują na preparat wolniej niż oczy jasne, co wiąże się właśnie z ilością barwnika w tęczówce. Różnica ta jednak nie jest znaczna. Istnieją również doniesienia, iż występowanie swoistych genów kodujących budowę rogówki u poszczególnych osobników może wpływać na penetrację substancji przez rogówkę, a przez to na szybkość działania zakroplonego do oka preparatu⁽⁵⁾.
- Przynależność rasowa – rasa kaukaska wyraźniej i szybciej reaguje na zakroplone substancje (głównie mydriatyki) niż rasa żółta oraz znacznie szybciej niż rasa czarna. Różnice rasowe nie wiążą się z większym ryzykiem wyników fałszywie dodatnich, natomiast mogą być odpowiedzialne za część wyników fałszywie ujemnych.

- Stan zdrowia fizycznego (tj. zapalenie tęczówki, wrodzona atrofia tęczówki – genetycznie uwarunkowana, a także jaskra) oraz psychicznego (strach, lęk, niepokój – same w sobie mogą powodować nieznaczne rozszerzenie źrenicy, a ospałość i senność – przeciwnie, spowodują niewielkie jej zwężenie).
- Uszkodzenie aparatu ochronnego oka – na skutek naruszenia nabłonka rogówki – spowodowane: dotknięciem wacikiem przy ocenie odruchu rogówkowego czy też tonometrem podczas pomiaru ciśnienia wewnątrzgałkowego, stycznością z soczewkami kontaktowymi, działaniem czynników środowiska (pyły itp.) lub nieumiejętnym zakrapianiem leku. Także powikłania po urazie lub zabiegu operacyjnym na gałce ocznej, również w wyniku zmniejszenia ilości filmu łzowego, np. w zespole „suchego oka”. Wymienione stany w zasadniczy sposób rzutują na zwiększoną reakcję źrenicy na zakroplony preparat, ze względu na łatwiejszą penetrację i wchłanianie użytego w teście farmaceutyku. W przypadku naruszenia (uszkodzenia) rogówki reakcję źrenicy może wywołać nawet roztwór o niewielkim stężeniu.

TECHNIKA ZAKRAPLANIA ŚRODKÓW FARMAKOLOGICZNYCH W TESTACH ŻRENICZNYCH^(2,23)

W testach farmakologicznych podajemy jedną kroplę leku do obu oczu, po 2 minutach zabieg powtarzamy. W przypadku braku efektu oczekujemy 10 minut i ponawiamy sekwencję 2 zakropleń w odstępach 2-minutowych (zawsze w tej samej ilości do obu oczu). Jeżeli w dalszym ciągu nie jesteśmy pewni lub nie możemy stwierdzić widocznego efektu, zakraplamy po kolejnych 10 minutach jeszcze raz, w podobny sposób jak wyżej. Każdą kolejną kroplę podajemy, gdy mamy pewność, że

	Uszkodzenie pierwszego neuronu	Uszkodzenie drugiego neuronu (w tym zapalenie zwoju rząskowego*)	Zespół Holmesa-Adiego**	Farmakologiczna blokada receptorów cholinergiczych***
2,5% roztwór karbacholu 0,5% roztwór pilokarpiny	brak zwężenia zwężenie	zwężenie zwężenie	zwężenie zwężenie	nie wykonuje się brak zwężenia

Wszystkie opisane w tabeli reakcje określane są w stosunku do reakcji źrenicy oka zdrowego na ten sam lek.

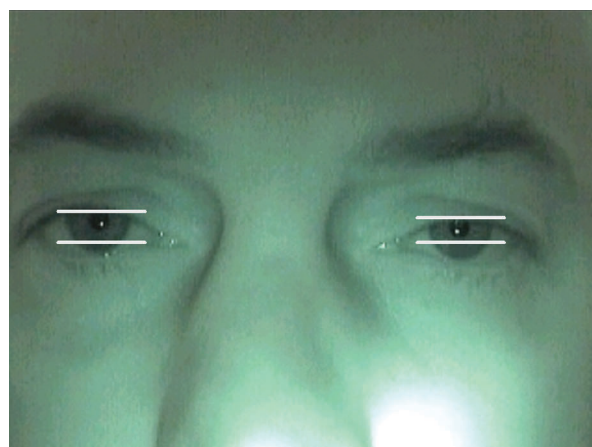
* Zapalenie zwoju rząskowego charakteryzuje się nagłym, jednostronnym rozszerzeniem źrenicy i upośledzeniem akomodacji bez innych objawów. Zajęta źrenica nie reaguje ani na światło, ani na nastawienie. Wywiad jest typowy, tzn. dolegliwości te najczęściej są poprzedzone anginą paciorkowcową lub ropniem okołozębowym.

** Na zespół Holmesa-Adiego składają się^(21,34,37):

1. Pupilotoniczna źrenica (tzn. źrenica reagująca na nastawienie w sposób toniczny; jej zwężenie pod wpływem nastawienia utrzymuje się dłużej – kilka, kilkanaście sekund – niż zazwyczaj. Powraca ona wolniej do stanu wyjściowego. Pupilotoniczna źrenica jest szersza od zdrowej, nie reaguje na zbieżność i światło przy zwykłym oświetleniu, natomiast po dłuższym pobycie w ciemni rozszerza się bardziej, a następnie – pod wpływem normalnego oświetlenia – bardzo powoli zwęża się, zawsze pozostając szerszą od źrenicy zdrowej).
2. Zniesienie odruchów kolanowych i skokowych.

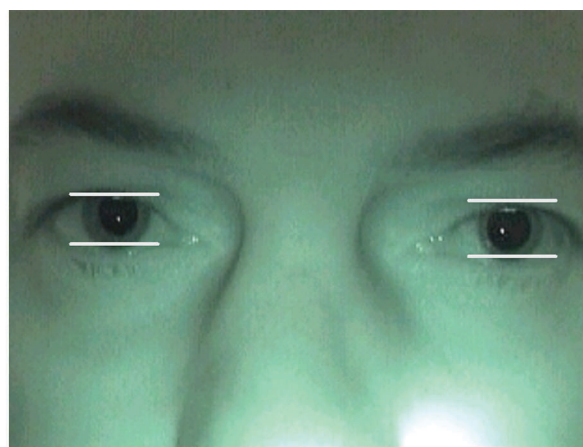
Występuje przede wszystkim u kobiet młodych i w średnim wieku.

*** Najczęściej spowodowana zablokowaniem receptorów dla acetylocholino w szczelinie synaptycznej przez antagonistę kompetycyjnego, np. zakroploną wcześniej atropinę. Po zakropieniu atropiny dodatkowe objawy pod postacią zblednięcia spojówki i zachowanej pełnej prawidłowej reakcji na światło pozwolą wykluczyć rozszerzenie źrenicy spowodowane uszkodzeniem jej unerwienia przywspółczulnego.



Żrenica kontrolna

Żrenica badana



Żrenica kontrolna

Żrenica badana

Rys. 2. Przypadek 1. Żrenice przed i po zakropleniu 1% roztworu hydroksyamfetaminy

poprzednia przedostała się do worka spojówkowego (między kolejnymi zakropleniami pacjenci powinni zamykać oko i poruszać gałką oczną, tak aby lek został prawidłowo rozprowadzony). Miarą wystarczającego stężenia i ilości leku użytego do badania żrenicy diagnozowanej jest zwężenie lub rozszerzenie żrenicy kontrolnej. Żrenicę oceniamy po 30 minutach od zakropleniu preparatu cholinergicznego i po 45 minutach od zakropleniu substancji adrenergicznej (inni badacze zalecają odczekanie 60 minut w obu przypadkach)^(23,29).

W sytuacji gdy podejrzewamy u pacjenta zespół Holmesa-Adiego, przy braku odpowiedzi w teście z 2,5% roztworem mecholyly dopuszczalne jest użycie większego (5 lub 10%) stężenia tego leku, pod warunkiem zakropleniu go do obu oczu.

OCENA WSPÓŁCZULNEGO ODNERWIENIA ŻRENICY W TESTACH ŁĄCZONYCH

Wykonanie testu łączonego polega na zakropleniu jednego preparatu po drugim. Poniżej przedstawia-

my najczęściej stosowany układ preparatów w testach łączonych.

1. Kokaina 10% + hydroksyamfetamina 1%^(6,23,28,29).

Zalety:

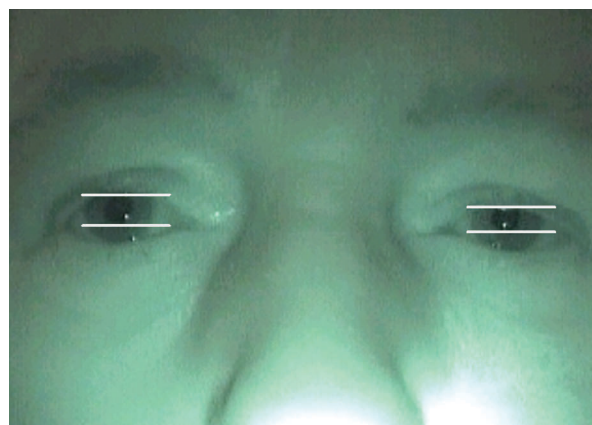
- odpowiedź na hydroksyamfetaminę, w przeciwieństwie do kokainy, pozbawiona jest błędów spowodowanych międzyosobniczą różnicą we wrażliwości na podany preparat oraz nieprecyzyjnym zakropleniem substancji do oka (nieznaczna różnica w ilości preparatu zakroplonego do obu oczu);
- wzajemne uzupełnianie się testów, tzn. test z kokainą pozwala wykryć uszkodzenie pierwszego neuronu, natomiast test z hydroksyamfetaminą – rozróżnić uszkodzenie między drugim a trzecim neuronem (wg Maloneya)^(3,14).

Wady:

- hydroksyamfetaminę możemy podać dopiero po upływie 2 dni od wykonania testu kokainowego.

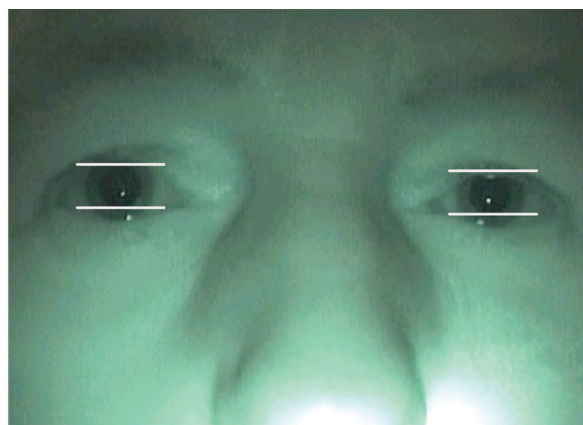
2. Kokaina 5-10% + adrenalina 0,1%^(2,28,29).

Zalety:



Żrenica kontrolna

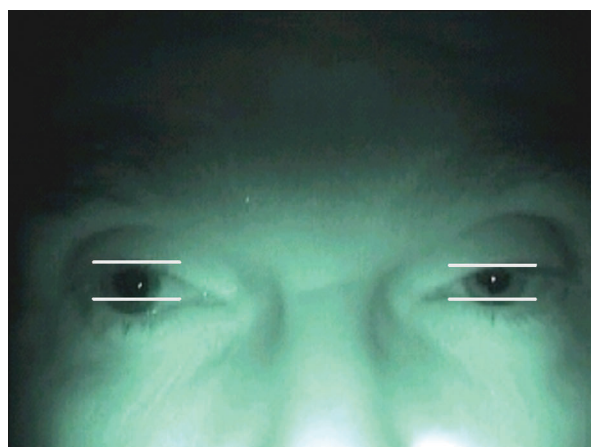
Żrenica badana



Żrenica kontrolna

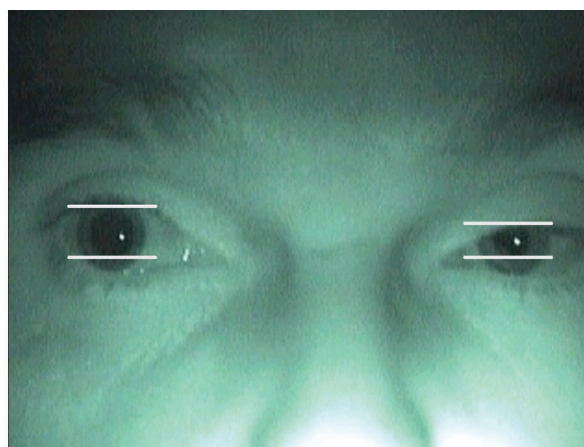
Żrenica badana

Rys. 3. Przypadek 2. Żrenice przed i po zakropleniu 1% roztworu hydroksyamfetaminy



Żrenica kontrolna

Żrenica badana



Żrenica kontrolna

Żrenica badana

Rys. 4. Przypadek 3. Żrenice przed i po zakropleniu 1% roztworu hydroksyamfetaminy

- zakropienie kokainy przed adrenaliną powoduje zwiększenie przepuszczalności rogówki i dostępności receptorów dla adrenaliny, co skutkuje „łatwiejszym” pobudzeniem miocytów;
- test z adrenaliną wykonujemy 30 minut po teście z kokainą, co wiąże się z ograniczeniem czasu przeprowadzenia całego badania – jest to korzystne dla samego pacjenta;
- wzajemne uzupełnianie się testów, tzn. test z kokainą pozwala wykryć uszkodzenie pierwszego neuronu, natomiast test z epinefryną (adrenaliną) – rozróżnić uszkodzenie między drugim a trzecim neuronem.

Wady:

- niektórzy autorzy⁽²⁾ uważają, iż brak rozszerzenia źrenicy po zastosowaniu testu łączącego kokainy z adrenaliną nie wyklucza uszkodzenia trzeciego neuronu, pomimo że jest to typowa reakcja dla uszkodzenia neuronu drugiego.

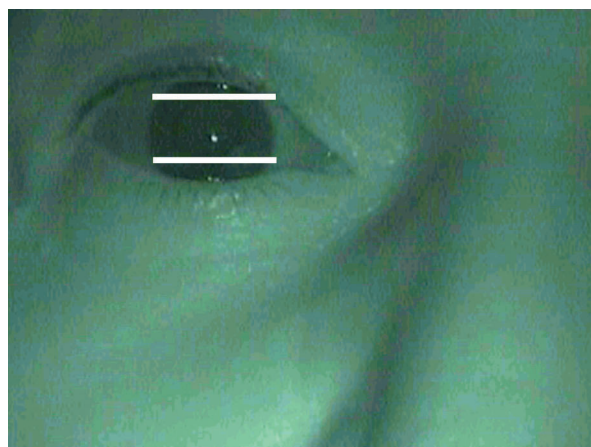
MATERIAŁ WŁASNY

PRZYPADEK 1.

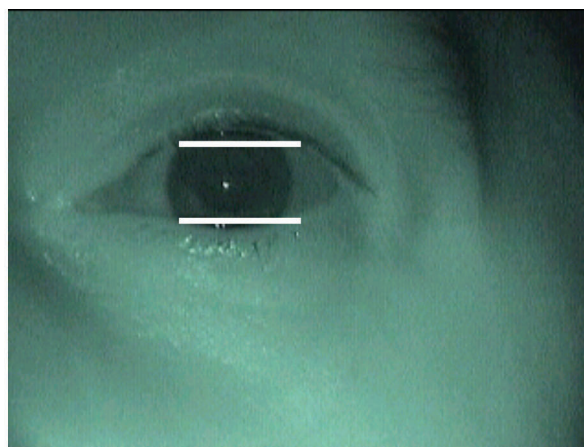
Pacjent z ośrodkowym niedowładem lewego nerwu twarzowego, lewostronnym zespołem Hornera, osłabieniem odruchu rogówkowego po stronie lewej, lewostronnym połowicznym niedowładem i niedoczulicą. Objawy te miały ostry przebieg. Podanie 1% roztworu hydroksyamfetaminy spowodowało pełne rozszerzenie obu źrenic (rys. 2), co przemawiało za uszkodzeniem pierwszego lub drugiego neuronu drogi współczulnej. MRI mózgu nie ujawnił zmian. Całość obrazu klinicznego wskazywała na udar niedokrwienny pnia mózgu.

PRZYPADEK 2.

Pacjentka z przewlekłym, wieloletnim lewostronnym zespołem Hornera. W badaniu przedmiotowym stwierdza-



Żrenica kontrolna



Żrenica badana

20 Rys. 5. Przypadek 4. Żrenice po dłuższym pobyciu w ciemnym pomieszczeniu (zdjęcie wykonane w podczerwieni)



Żrenica kontrolna



Żrenica badana

Rys. 6. Przypadek 4. Średnica źrenic po oświetleniu strumieniem światła po dłuższym pobycie w ciemni (zdjęcie wykonane w podczerwieni)

no ponadto obustronny niedowład dosiebny kończyn górnych (po stronie lewej 4/5, po prawej 4/5) oraz obustronny objaw Babińskiego. MRI odcinka szyjnego rdzenia kręgowego uwidoczniła guz śródrzeniowy na poziomie C2-C4. Podanie 1% roztworu hydroksyamfetaminy spowodowało rozszerzenie obu źrenic (rys. 3). Wynik testu farmakologicznego pozostawał w zgodzie z wykazaną w MRI lokalizacją ogniska w rdzeniu kręgowym.

PRZYPADEK 3.

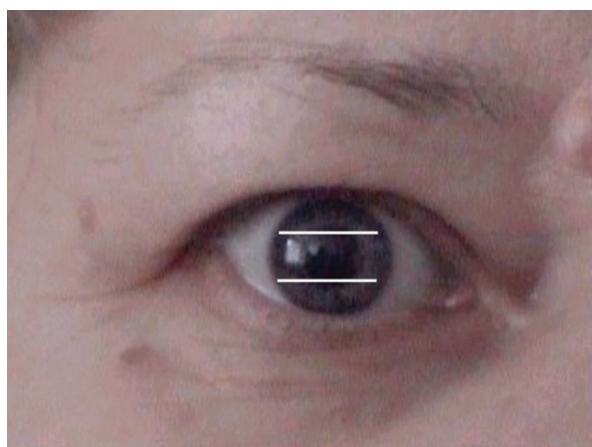
Pacjent z ostrym lewostronnym zespołem Hornera oraz bólem głowy zlokalizowanym w lewym oczodole. Zakroplenie 1% roztworu hydroksyamfetaminy nie spowodowało rozszerzenia diagnozowanej, tj. lewej źrenicy (rys. 4). Wynik testu wskazywał na uszkodzenie trzeciego neuronu drogi współczulnej unerwiającej źrenicę. Badania TK głowy i oczodołów nie wykazały zmian patologicznych. Angio-TK nie ujawniło patologii naczyń głowy.

PRZYPADEK 4.

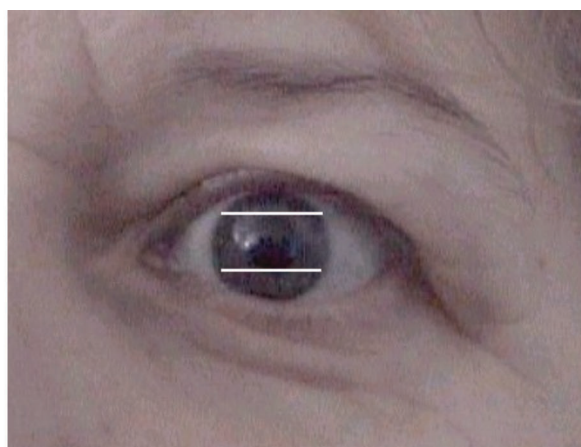
Pacjentka z anizokorią ($L > P$) wykazaną miesiąc wcześniej. W badaniu neurologicznym stwierdzano ponadto brak reakcji lewej źrenicy na światło i zbieżność, jej toniczną reakcją na nastawienie, a także obustronne znieśnienie odruchów kolanowych i skokowych. Reakcja konsensualna źrenic była zachowana. W TK głowy oraz RTG klatki piersiowej nie stwierdzono zmian.

Po dłuższym pobycie w ciemni obserwowano nieznaczne rozszerzenie źrenicy badanej (szerszej) oraz znaczne rozszerzenie źrenicy kontrolnej (rys. 5). Następnie, po ich oświetleniu, źrenica badana nieznacznie się zwęziła, natomiast reakcja źrenicy kontrolnej była ewidentna – szybka i wyraźna (rys. 6). Źrenica badana pozostawała szersza.

Po zakropleniu 2% roztworu karbacholu obserwowano znaczny stopień zwężenia źrenicy badanej (szerszej) oraz brak reakcji źrenicy kontrolnej (rys. 7 i 8). Jest to

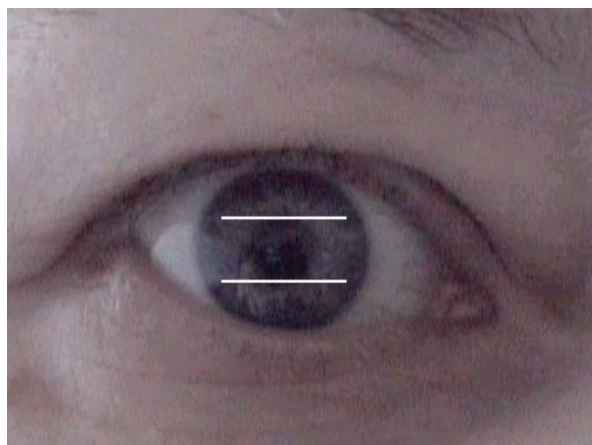


Żrenica kontrolna

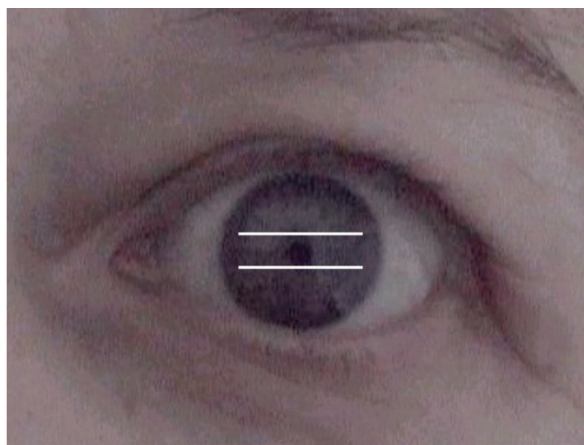


Żrenica badana

Rys. 7. Przypadek 4. Wielkość źrenic przed testem farmakologicznym (światło dzienne)



Żrenica kontrolna



Żrenica badana

Rys. 8. Przypadek 4. Żrenice po zakropieniu 2% roztworu karbacholu

patognomiczna reakcja dla pupilotonicznej źrenicy w zespole Holmesa-Adiego. Jednak na podstawie testu z karbacholem nie można precyzyjnie odróżnić uszkodzenia drugiego neuronu drogi przywspółczulnej od zespołu Holmesa-Adiego czy też zapalenia zwoju rząskowego. W rozróżnieniu tych jednostek chorobowych pomóc mogą jedynie dokładnie przeprowadzone badania podmiotowe i przedmiotowe pacjenta. W naszym przypadku brak informacji na temat wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych lub stanu zapalnego zlokalizowanego w obrębie jamy ustnej w niewielkim odstępie czasu poprzedzającym wystąpienie objawów, a także stwierdzenie reakcji źrenicy na nastawienie przy braku reakcji na światło w badaniu przedmiotowym przemawiały przeciwko zapaleniu zwoju rząskowego. Akomodotonia nie jest cechą charakterystyczną, gdyż może występować zarówno w zapaleniu zwoju rząskowego, jak i zespole Holmesa-Adiego. Za rozpoznaniem zespołu Holmesa-Adiego przemawiało również współistnienie pupilotonicznej źrenicy ze zniesionymi odruchami kolanowymi i skokowymi.

WNIOSKI

Na podstawie naszych obserwacji potwierdzamy, że farmakologiczna metoda oceny autonomicznego odnerwienia źrenicy tylko na podstawie wyników testów może dać wystarczającą odpowiedź, dość precyzyjnie lokalizującą miejsce uszkodzenia dróg nerwowych, przez co związana z wyższymi kosztami diagnostyka obrazowa nie zawsze jest potrzebna. Ma to przede wszystkim znaczenie w ocenie współczulnego odnerwienia źrenicy, z uwagi na znaczną długość i stopień komplikacji przebiegu tej drogi oraz ze względu na to, że ulega ona destrukcji w przypadku patologii nie tylko ośrodkowego układu nerwowego (wewnątrzczaszkowej i wewnątrzkręgowej), ale również struktur obwodowego układu nerwowego, zlokalizowanych w klatce piersiowej i szyi w bliskim są-

siedztwie narządów, których proces chorobowy bezpośrednio dotyczy. Zastosowanie w tym przypadku testów farmakologicznych doprecyzuje miejsce uszkodzenia, a przez to zawęzi liczbę koniecznych do wykonania badań obrazowych i pozwoli zmniejszyć koszty diagnostyki oraz leczenia pacjenta.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Turner P.: The human pupil as a model for clinical pharmacological investigations. *J. R. Coll. Physicians Lond.* 1975; 9: 165-171.
2. Pallis C.: The pupil as an indicator of denervation hypersensitivity in the autonomic nervous system. W: Legg N.J. (red.): *Neurotransmitter Systems and their Clinical Disorders*. Academic Press, 1978: 85-97.
3. Smith P.G., Dyches T.J., Burde R.M.: Topographic analysis of Horner's syndrome. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1986; 94: 451-457.
4. Appenzeller O.: *The Autonomic Nervous System. An Introduction to Basic and Clinical Concepts*. N-H PC – AEPC, New York 1976: 223-241.
5. Corbett J.J., Thompson H.S.: The Pupil. W: Dyck P.J., Thomas P.K., Lambert E.H., Bunge R.: *Peripheral Neuropathy*. W.B. Saunders, Philadelphia 1993; 1: 166-176.
6. Cox T.A., Daroff R.B.: Pupillary and eyelid abnormalities. W: Bradley W.G., Daroff R.B., Fenichel G.M., Jankovic J.: *Neurology in Clinical Practice (The Neurological Disorders)*. Butterworth-Heinemann, Philadelphia 2004: 223-232.
7. FitzGerald M.J.T.: *Neuroanatomy. Basic and Applied*. Baillière Tindall, Londyn 1985: 34-43.
8. Johnson R.H., Spalding J.M.K.: *Disorders of the Autonomic Nervous System*. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1974: 199-218.
9. Loewenfeld I.E.: *The Pupil. Anatomy, Physiology, and Clinical Applications*. Butterworth-Heinemann, Boston 1999.
10. Thompson H.S., Newsome D.A., Loewenfeld I.E.: The fixed dilated pupil. Sudden iridoplegia or mydriatic drops? A simple diagnostic test. *Arch. Ophthalmol.* 1971; 86: 21-27.

11. Blumen S.C., Feiler-Ofry V., Korczyn A.D.: The pupil cycle time in Horner's syndrome. *J. Clin. Neuroophthalmol.* 1986; 6: 232-235.
12. Carmel P.W.: Sympathetic deficits following thalamotomy. *Arch. Neurol.* 1968; 18: 378-387.
13. Kline L.B., Vitek J.J., Raymon B.C.: Painful Horner's syndrome due to spontaneous carotid artery dissection. *Ophthalmology* 1987; 94: 226-230.
14. Maloney W.F., Younge B.R., Moyer N.J.: Evaluation of the causes and accuracy of pharmacologic localization in Horner's syndrome. *Am. J. Ophthalmol.* 1980; 90: 394-402.
15. Romano A., Kurchin A., Rudich R., Adar R.: Ocular manifestations after upper dorsal sympathectomy. *Ann. Ophthalmol.* 1979; 11: 1083-1086.
16. Ruckley R.W., Blair R.L.: Neurofibroma of the cervical sympathetic chain presenting with Horner's syndrome. *J. Laryngol. Otol.* 1986; 100: 1433-1436.
17. Yang P.J., Seeger J.F., Carmody R.F., Burt T.B.: Horner's syndrome secondary to traumatic pseudoaneurysms. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1986; 7: 913-915.
18. Teich S.A., Halprin S.L., Tay S.: Horner's syndrome secondary to Swan-Ganz catheterization. *Am. J. Med.* 1985; 78: 168-170.
19. Swann P.G., Johnson L.B.: Horner's syndrome: an unusual precursor of occlusive disease of the carotid arterial system. *J. Am. Optom. Assoc.* 1985; 56: 131-132.
20. Rowland L.P.: Zespoły związane z zapaleniem naczyń. W: Rowland L.P.: *Neurologia Merritta*. Urban & Partner, Wrocław 2004: 911-912.
21. Prusiński A., Rozentryt P.: Choroby układu nerwowego autonomicznego. W: Kozubski W., Liberski P.P. (red.): *Choroby układu nerwowego*. PZWL, Warszawa 2004: 523.
22. Smith S.E., Smith S.A., Brown P.M. i wsp.: Pupillary signs in diabetic autonomic neuropathy. *Br. Med. J.* 1978; 2: 924-927.
23. Thompson H.S.: Tables of diagnostic pupillary drug tests. *Bristol Med. Chir. J.* 1975; 90: 37-38.
24. Weisberg L.A., Strub R.L., Garcia C.A.: Decision Making in Adult Neurology. Mosby-Year Book, 1993: 102-103.
25. Lam B.L., Thompson H.S., Corbett J.J.: The prevalence of simple anisocoria. *Am. J. Ophthalmol.* 1987; 104: 69-73.
26. Friedman J.R., Whiting D.W., Kosmorsky G.S., Burde R.M.: The cocaine test in normal patients. *Am. J. Ophthalmol.* 1984; 98: 808-810.
27. Kardon R.H., Denison C.E., Brown C.K., Thompson H.S.: Critical evaluation of the cocaine test in the diagnosis of Horner's syndrome. *Arch. Ophthalmol.* 1990; 108: 384-387.
28. Thompson H.S., Mensher J.H.: Adrenergic mydriasis in Horner's syndrome. Hydroxyamphetamine test for diagnosis of postganglionic defects. *Am. J. Ophthalmol.* 1971; 72: 472-480.
29. Pillely S.F.J., Thompson H.S.: Pupillary "dilatation lag" in Horner's syndrome. *Br. J. Ophthalmol.* 1975; 59: 731-735.
30. Cremer S.A., Thompson H.S., Digre K.B., Kardon R.H.: Hydroxyamphetamine mydriasis in Horner's syndrome. *Am. J. Ophthalmol.* 1990; 110: 71-76.
31. Cremer S.A., Thompson H.S., Digre K.B., Kardon R.H.: Hydroxyamphetamine mydriasis in normal subjects. *Am. J. Ophthalmol.* 1990; 110: 66-70.
32. Van der Wiel H.L., Van Gijn J.: Localization of Horner's syndrome. Use and limitations of the hydroxyamphetamine test. *J. Neurol. Sci.* 1983; 59: 229-235.
33. Ramsay D.A.: Dilute solutions of phenylephrine and pilocarpine in the diagnosis of disordered autonomic innervation of the iris. Observations in normal subjects, and in the syndromes of Horner and Holmes-Adie. *J. Neurol. Sci.* 1986; 73: 125-134.
34. Ramsay D.A., Woodruff G.: Improved photographic assessment of the pupils in the syndromes of Horner and Holmes-Adie. *Int. Ophthalmol.* 1987; 10: 23-31.
35. Sagaties M.J.: Diagnosis: Horner's syndrome. *J. Ophthalmic Nurs. Technol.* 1984; 3: 144-146.
36. Pfeifer M.A., Cook D., Brodsky J. i wsp.: Quantitative evaluation of sympathetic and parasympathetic control of iris function. *Diabetes Care* 1982; 5: 518-528.
37. Loewenfeld I.E., Thompson H.S.: The tonic pupil: a re-evaluation. *Am. J. Ophthalmol.* 1967; 63: 46-87.

Informacja dla autorów!

Chcąc zapewnić naszemu czasopismu „Aktualności Neurologiczne”
wyższą indeksację KBN i Index Copernicus,
zwracamy się do autorów o dopełnienie poniższych warunków
podczas przygotowywania pracy do publikacji:

– Publikację należy opatrzyć afiliacją z podaną nazwą ośrodka i jego pełnym adresem
oraz numerem telefonu.

– Praca oryginalna powinna być poprzedzona **streszczeniem** zawierającym **od 200 do 250 słów**,
a poglądowa i kazuistyczna – **150-200**. Streszczeniu pracy oryginalnej należy nadać budowę strukturalną:
wstęp, materiał i metoda, wyniki, wnioski.

– Liczba **słów kluczowych** nie może być mniejsza niż **5**. Słowa kluczowe nie powinny być powtórzeniem tytułu.
Najlepiej stosować słowa kluczowe z katalogu MeSH.

– **Praca oryginalna** winna zawierać elementy: wstęp, materiał i metoda, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo.

– **Piśmiennictwo** powinno być ułożone w **kolejności cytowania**.

Pełny Regulamin ogłaszania prac znajduje się na stronie 5.