

*A Szegedi Orvostudományi Egyetem Szemészeti Klinikája
(igazgató: Kahán Ágost egyetemi tanár) közleménye*

A sympathiás ophthalmia patogenezisének vizsgálata

HAMMER HELGA és SZIKLAI PÁL

A sympathiás ophthalmia (sy. o.) etiológiájára vonatkozóan számos elképzelés ismeretes, de mindegyik esetben hiányoznak azok a meggyőző klinikai, laboratóriumi és experimentális bizonyítékok, amelyek a teória helyességét maradéktalanul bizonyítanák. *Mackenzie* nevéhez fűződik a sy. o. patogenezisének neurogén elmélete [1], amely feltételezte, hogy a kétoldali uvea gyulladásért felelős tényezők az idegi pályák mentén, vagy az idegrendszer közvetítésével jutnak a sérült („kiváltó”) szemből a másik szembe. Ennek újabb változata szerint a központi idegrendszer szerepe a sy. o. patogenezisében az anyagcsere neurogen szabályozása útján érvényesül [2]. A fertőzéses elmélet hívei előbb a Koch bacillust [3], majd különböző vírus fertőzéseket [4], legutóbb pedig *Mycoplasma* infekciót tettek felelőssé a betegség kialakulásáért [5].

Elshniq vetette fel a század elején a sy. o. patogenezisében az uvea antigéneivel szemben kialakuló autoagressziós folyamatok jelentőségét [6—8]. Később *Friedenwald* a *Woods* által marhaszemből előállított [9] oldható fehérjéktől mentesített uvea pigmentet a sy. o.-ban szenvedőknek intracutan befecskendezte, majd 2—3 hét múlva a bőrdarabkát excindálva, abban a sy. o.-ra pathognostikus epitheloid sejt, lymphocytás reakciót észlelt [10]. *Collins Freund* adjuvánsban suspendált uvea pigmentet fecskendezett be tengerimalacok talpába és így idézett elő igen intenzív lymphocytás, granulocyta mentes infiltrációt az uveában, amely minden tekintetben megfelelt a sy. o.-nak [11]. Az utóbbi években több szerző tudott a sy. o.-s betegek szérumában uvea pigmenttel reagáló keringő antitesteket kimutatni [12, 13], és több munkacsoportnak sikerült e megbetegedésben lymphocyta transzformációs teszt segítségével uvea antigénnel reagáló lymphocytákat demonstrálni a peripheriás vérben [14—18].

Az autoszenzibilizáción alapuló valódi autoimmun folyamatok rendszerint a sejtközvetített immunreakciók útján fejtik ki szövetkárosító hatásukat. Ezek *in vitro* vizsgálatára a klinikai gyakorlatban a leukocyta migrációs test látszik a legalkalmasabb eljárásnak [19, 20]. Ennek során a peripheriás vérből izolált fehérvérsejteket capillaris csőbe szívják, ahonnan azok megfelelő körülmények között gombalakú területre kivándorolnak, és ez a sejt migratio gátolható olyan antigénnel, amelyekkel szemben a donor szervezet korábban szenzibilizálódott [21—23]. A migratio gátlás mechanizmusa az, hogy a rendszerben található lymphocyták az antigén hatására olyan solubilis mediátorokat (úgynevezett lymphokineket) szintetizálnak, amelyek *in vitro* a többi sejt motilitását csökkentik, kemotaktikus hatásúak, vagy azok citotoxicitását fokozzák [24, 25]. E lymphokinek nem immunizált állatoknak intracutan fecskendezve a *Mantoux* reakcióhoz hasonló gyulladással infiltrációt váltanak ki [26, 27].

Jelen munkánkban azokról a vizsgálatainkról számolunk be, amelyek során sy. o.-s betegek esetében uvea pigmenttel leukocyta migrációs tesztet végeztünk, valamint lymphocyta kultúráikban lymphokin szintézist indukáltunk, amelyek uveitist keltő hatását tengerimalacoknak intraocularisan adva vizsgáltuk.

Módszerek

Vizsgálatainkat 4 sy. o.-ban szenvedő beteg, valamint 10 természetileg egészséges egyén vérvét végeztük el.

Antigénként marhaszemből preparált, oldható fehérjét nem tartalmazó uvea pigmentet használtunk [9].

A *leukocyta migrációs testet* a korábban leírt módon végeztük [28]. A leukocytákat tartalmazó plazmát alvadásában gátolt vérből sedimentációval nyertük. A sejteket centrifugálás és mosás után capillariscsőbe szívtuk. A capillaris egyik végét lezártuk, majd centrifugáltuk és a sejt, valamint a folyadék réteg határán elvágtuk. A leukocyta tartalmú capillarist szövettenyésztő edény aljára erősítettük, és Parker 199-es tápoldattal fedtük. Minden vizsgált személyből legalább 4 tenyészetet készítettünk: kettőhöz adtuk az uvea pigmentet 5 µg/ml mennyiségben, mely előző kísérleteink szerint az optimális migratio gátló koncentráció, a másik két tenyészet kontrollként szolgált. Huszonnégy óras 37 °C-on történt tenyésztés után a migrált területet kivétítettük, körülrajzoltuk és planimetriáisan mértük. A gátlás mértékét a migrációs index fejezi ki, amely az antigént tartalmazó és a kontroll tenyészetek migratio-területének hányadosa. Pozitívnak a 0,85-nél kisebb migrációs indexet tekintettük.

Lymphokin indukció. A vizsgált gyulladáshoz mediátorokat 3 sy. o.-s beteg lymphocyta tenyészetében uvea pigmenttel indukáltuk, a korábban leírt módon [29]. A lymphokin tartalmú tápoldatot liofilizáltuk és felhasználás előtt desztillált vízben oldottuk.

A *lymphokin tartalmú tápoldatok uveitist keltő hatásának vizsgálata.* A lymphokin tartalmú tápoldatok uveitist keltő hatását 12 db különböző nemű 600–800 g-os tengerimalacon vizsgáltuk. Az állatok szemét pantocainnal érzéstelenítettük, majd a limbus-tól 1 mm-re 6 óra irányában 25-ös tűvel 0,05 ml tápoldatot fecskendeztünk az elülső csarnokba. Az állatok jobb szemébe minden esetben a lymphokin tartalmú, a balba pedig az uveapigment nélküli tenyésztett lymphocyták kontroll tápoldatát adtuk. Minden beteg készítményeivel 4–4 tengerimalacot oltottunk.

Előzetes kísérleteink eredménye alapján [31] az állatok felét (a három beteg készítményeivel kezelt 3 állatesoportból 2–2 tengerimalacot) 8, a többit pedig 16 óra múlva elvéreztetéssel megöltük, majd enucleáltuk. A szemeket formalinban fixáltuk, sagittálisan felmetszettük, és paraffin beágyazás után sorozat-metszeteket készítettünk, amelyeket hämatoxinilin-eosinnal és PAS festéssel megfestettünk.

Eredmények

Leukocyta migratio gátlás vizsgálata. Kísérleteink első lépéseként meghatároztuk az uvea pigmentnek azt az optimális koncentrációját, amely a legnagyobb mértékű migratio gátlást hozza létre. Két beteg esetében 10–10 kultúrát készítettünk, amelyek közül 2–2 tenyészethez 2, 5, 20, ill. 100 µg/ml uvea pigmentet adtunk és 2 kontrollként szolgált. Mindkét beteg esetében az 5 µg/ml uvea pigment hozott létre maximális migratio gátlást, és az antigén mennyiségének további emelése már nem gátolta nagyobb mértékben a leukocyta migrációt (*I. táblázat*). Ezért további kísérleteinket 5 µg/ml uvea pigmenttel végeztük.

Kísérleteink eredményét a II. táblázatban foglaljuk össze. Az 5 µg/ml uvea pigment minden sy. o.-s beteg leukocyta migrációját csökkentette, a migrációs index minden esetben kisebb volt 0,85-nél. Ezzel szemben a természetileg egész-

I. táblázat

Az uvea pigment optimális migratio gátló koncentrációjának meghatározása

Az uvea pigment koncentrációja µg/ml	Migrációs index	
	1	2
	beteg	
2	0,76	0,83
5	0,54	0,62
20	0,61	0,67
100	0,58	0,61

5 µg/ml uvea pigment hatása a sy. o.-s betegek és az egészségesek leukocyta migrációjára

Szám	Diagnózis	Migrációs index	Szám	Diagnózis	Migrációs index
1.	Sy. o.	0,54	8.	Egészséges	1,02
2.	Sy. o.	0,62	9.	Egészséges	1,08
3.	Sy. o.	0,80	10.	Egészséges	0,96
4.	Sy. o.	0,74	11.	Egészséges	0,91
5.	Egészséges	1,04	12.	Egészséges	0,95
6.	Egészséges	0,92	13.	Egészséges	1,01
7.	Egészséges	0,87	14.	Egészséges	1,05

séges személyek leukocyta migrációját az uvea pigment egyetlen esetben sem csökkentette, a migrációs index minden személynél 0,87—1,08 között volt.

A lymphokin tartalmú tápoldatok uveitist keltő hatásának vizsgálata. A lymphokin tartalmú tápoldat elülső csarnokba történő beadása után 6 órával minden állaton mérsékelt fokú limbalis hyperaemia alakult ki, amely a kísérlet végéig (16. óra) fokozódott. A corneán makroszkóposan fokozódó borússág látszott. Ezeket a tüneteket nem észleltük a kontroll tápoldattal oltott bal szemeken.

A lymphokin tartalmú tápoldat beadása után 8 órával elvégeztetett tengerimalacok azon szemének hisztológiai feldolgozása során, amelybe a mediátor tartalmú tápoldatot adtuk, a csarnokban jelentős mennyiségű sejtűs, fibrines izzadmányt találtunk (1. ábra). A sejtek főként nagy mononuclearis macrophagok, lymphocyták és polynuclearis leukocyták voltak, nagy számú eosinophil granulocytával (2. ábra). A szaru hátsó felszínén gyöngyfüzérszerűen



1. ábra



2. ábra

1. ábra. Az elülső csarnokba adott lymphokin által kiváltott gyulladásos jelenségek a csarnokban. Az iris gyöki részének és a ligamentum pectinatumnak leukocytákból és lymphocytákból álló beszűrődése (H. E. festés)

2. ábra. A csarnokba adott lymphokin által kiváltott izzadmány sejtjes összetétele. Ligamentum pectinatum részlet. A sejtjes beszűrődést lymphocyták, plazma sejtek és polynuclearis leukocyták alkotják (H. E. festés)

elhelyezkedő gyulladással álló felrakódást észleltünk (3. ábra). Az irisben tágult ereket és perivasalis gyulladással infiltrációt figyelhettünk meg. Ezzel szemben a kontroll tápoldattal oltott bal szemben csak minimális traumás elváltozást láttunk, igen csekély leukocytás beszűrődéssel.

Ez az egész elülső csarnokra és az uvea egy részére kiterjedő gyulladással a 16. óra után elvértetett állatokban még kifejezettebbnek bizonyult.



3. ábra. A cornea elváltozásai lymphokin elülső csarnokba történő adása után. Közepes cornealis infiltráció, a szaru endotheljéhez lymphocytákból, plazma sejtekből és leukocytákból álló praecipitatumok tapadnak. A csarnokban fibrines izzadmány (H. E. festés)

Megbeszélés

A késői, sejt-közvetített immunválasz kialakításáért felelős thymus-dependens T-lymphocyták in vitro körülmények között specifikus antigén jelenlétében tenyésztve immunologikailag aspecifikus polypeptid természetű mediator anyagokat szintetizálnak [32], és ezek segítségével vonják be a többi — antigén felismerő receptorral nem rendelkező — macrophagot, leukocytát és lymphocytát a gyulladással való reakcióba. A leukocytá migratio gátlás vizsgálatakor azt tanulmányozzuk, hogy a rendszerben található lymphocyták antigén hatására szintetizálnak-e olyan faktorokat, amelyek a motilis sejtek mozgását gátolják.

Jelenlegi vizsgálataink során azt találtuk, hogy az oldható fehérjéktől mentes uvea pigment gátolja a sy. o.-s betegek leukocytá migratióját, de nem fejt ki ilyen hatást a szemészetileg egészséges kontroll személyek esetében (II. táblázat). Ez a megfigyelésünk teljesen összhangban van korábbi kísérleteink eredményével, amelyek során ezzel az antigénnel blastos transzformációt, pontosabban DNS szintézis fokozódást tudtunk kiváltani ugyan ezeknél a betegeknél [14]. Az uvea pigmenttel kiváltható migratio gátlás arra utal, hogy a sy. o.-s betegeknél ezzel az antigénnel szemben cellularis típusú autoagressziós folyamat áll fenn.

Az autoimmun folyamat olyan immunreakció, amely a szervezet saját, változatlan antigénje ellen irányul, tehát olyan ellen, amelyet tolerálnia kellene, de ezeket az immunszisztéma mégis nem sajátjaként kezeli [33, 34]. E megbetegedések patogenezisében számos adat és megfigyelés szerint a keringő auto-

antitestek szerepe csak másodlagos, sokkal valószínűbb a cellularis immun-szisztéma „saját” felismerő képességének megváltozása, mely a különböző szervek, ill. szövetek károsodásáért felelős.

Kísérleteink második részében sy. o.-s betegek lymphocyta kultúráiban uvea pigmenttel lymphokin szintézist indukáltunk. Ezek a lymphokinek az elülső csarnokba fecskendezve már néhány óra múlva a csarnokra és az uvea elülső részére kiterjedő polynuclearis sejtekből, macrophagokból és lymphocytákból álló gyulladáson infiltrációt hoztak létre. A kialakuló gyulladáson reakció meg-egyezett azzal, amelyet Mantoux pozitív tengeri malacok [35] vagy emberek [29] lymphocyta tenyészeiben tisztított tuberculin fehérjével indukált lymphokinek okoznak.

A legtípusosabb, legtöbbet vizsgált és leggyakrabban előforduló autoimmun megbetegedés a szisztémás lupus erythematosus, mely klinikailag különböző szervek jellemző károsodását okozza. Ez a tény önmagában valószínűtlenné teszi az autoszenzibilizációnak azt az útját, hogy a különböző szervek különböző antigén struktúrájának az egyidejű megváltozása indukáljon olyan immunreakciót, amely az ép szövetekkel kereszt reaktivitást mutat. Sokkal valószínűbbnek tűnik *Petrányi* azon elképzelése, hogy a valódi autoimmun megbetegedéseknél elsődlegesen az immunrendszer károsodik, és ez a defektus vezet az autoagresszió kialakulásához [34]. Sy. o. esetében is valószínű, hogy a celluláris immun-szisztéma „saját” felismerő képessége változott meg. Az is valószínű, hogy a változásért a sérülés alkalmával behatoló vírus a felelős. Erre utal, hogy sy. o.-nál is gyakori a percepciósnagyothallás, és előfordul vilitigo, sőt encephalitis is, csakúgy mint ez a Vogh—Koyanagi—Harada szindrómánál törvényszerű a betegség korai stádiumában, amely a vírus encephalitis képének felel meg [36].

Kísérleteink alapján a sy. o. kialakulását úgy képzeljük, hogy a sérülést követő vírusfertőzés következtében megváltozott immun-systema immunkompetens lymphocytái az uvea antigénjével reagálva in loco lymphokinetek szintetizálnak, amelyek a polynuclearis leukocytákra, macrophagokra és lymphocytákra hatva létrehozzák a klinikai tünetekért felelős sejtbeszűródést.

Összefoglalás

Szerzők leukocyta migrációs teszt segítségével sympathiás ophthalmiás betegeknél uvea pigment ellenes celluláris autoimmun folyamat fennállását igazolták. Ugyanezen betegek lymphocyta tenyészeiben uvea pigmenttel lymphokin szintézist indukáltak. E lymphokinetek tengerimalacok elülső csarnokába fecskendezve a cornea belső felszínére, a csarnokra és az uvea elülső részére kiterjedő gyulladáson beszűródést figyeltek meg.

Ezek alapján a sympathiás ophthalmia patogenezisét úgy képzelik, hogy a sérülés és egy esetleg ehhez társuló vírusfertőzés következtében az uvea antigénjeivel szemben autoimmun folyamat alakul ki, és az immunkompetens lymphocyták lymphokinetek szintetizálnak, amelyek közvetítésével kialakul a klinikai tünetekért felelős gyulladáson beszűródés.

IRODALOM: 1. *Mackenzie, W.*: A Practical Treatise on the Siseases of the Eye, London 1830. — 2. *Naguin, J.*: Amer. J. Ophthal. 58, 552 (1964). — 3. *Guillery, H.*: Arch. Augenheilk. 94, 143 (1924). — 4. *zur Neddem, K.*: Albrecht v. Graef. Arch. klin. exp. Ophthal. 62, 193 (1906). — 5. *Schreck, E.*: Albrecht v. Graef. Arch. klin. exp. Ophthal. 193, 229 (1975). — 6. *Elschnig, A.*: Albrecht v. Graef. Arch. klin. exp. Ophthal. 75, 459 (1909). — 7. *Elschnig, A.*: Albrecht v. Graef. Arch. klin. exp. Ophthal. 75, 509 (1910). — 8. *Elschnig, A.*: Albrecht v. Graef. Arch. klin. exp. Ophthal. 78, 549 (1911). — 9. *Woods, A. C.*: Trans. ophthal. Soc. U. K. 45, 208 (1925). — 10. *Friedenwald, J. S.*: Amer. J. Ophthal. 17, 1008 (1934). — 11. *Collins, R. C.*: Amer. J. Ophthal. 32, 1687

(1949). — 12. *Kahán, A., Sztanojevits, A., Szabados, T., Vas, Z., Szabó, M.*: Albrecht v. Graef. Arch. klin. exp. Ophthalm. 167, 246 (1964). — 13. *Mills, P. V., Sheddon, W. I.*: Brit. J. Ophthalm. 49, 29 (1965). — 14. *Hammer, H.*: Brit. J. Ophthalm. 55, 850 (1971). — 15. *Wong, W. G., Anderson, R., O'Brien, B. J.*: Amer. J. Ophthalm. 72, 960 (1971). — 16. *Marak, G. E., Font, R. L., Johnson, M. C., Alepa, F. P.*: Invest. Ophthalm. 10, 770 (1972). — 17. *Wong, G. W., Anderson, R., O'Brien, B. J.*: Amer. J. Ophthalm. 72, 960 (1971). — 18. *Marak, G. E., Aye, M. S., Alepa, F. P.*: Invest. Ophthalm. 12, 380 (1973). — 19. *Søborg, M., Bendixen, G.*: Acta med. scand. 181, 247 (1967). — 20. *Søborg, M.*: Acta med. scand. 182, 167 (1967). — 21. *Rosenberg, S. A., David, J. R.*: J. Immunol. 105, 1447 (1970). — 22. *Bendixen, G., Søborg, M.*: J. Immunol. 104, 1551 (1970). — 23. *Nordquist, B., Rorsman, H.*: Acta der. venereol. 50, 435 (1970). — 24. *Dobozy A., Hunyady J., Simon M.*: Orvosképzés, 48, 454 (1973). — 25. *David, J. R.*: Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 56, 72 (1966). — 26. *David, J. R.*: Fed. Proc. 27, 6 (1968). — 27. *Bloom, B. R., Bennett, B.*: Science 153, 80 (1966). — 28. *Hammer, H.*: Brit. J. Ophthalm. 58, 773 (1974). — 29. *Hammer, H., Sziklai, P.*: Szemészet (közlés alatt). — 30. *Boyum, A.*: J. clin. Lab. Invest. 21 Suppl. 97 (1968). — 31. *Hammer H., Sziklai P.*: Szemorvos Társaság Vándorgyűlése, Miskolc 1975. — 32. *Graefes, M. F., Owen, J. J., Raff, M. C.*: T and B lymphocytes. Excerpta Medica, Amsterdam 1973. — 33. *Burnet, M.*: Self and not self. — 34. *Petrányi Gy.*: Orvostudomány 25, 227 (1974). — 35. *Chandler, J. W., Heise, E. R., Weiser, R. S.*: Invest. Ophthalm. 12, 400 (1973). — 36. *Kahán, Á., Sztanojevits, A.*: Szemészet 101, 199 (1964).

Хаммер, Х., Сиклай, П.: Изучение патогенеза симпатической офтальмии
У больных с симпатической офтальмией с помощью лейкоцитарно-миграционного теста авторы доказали наличие клеточного аутоиммунного процесса, направленного против увеального пигмента. У этих же больных увеальным пигментом индуцировали в культурах лимфоцитов синтез лимфокина. При введении этих лимфокинов в переднюю камеру на внутреннюю поверхность роговицы морских свинок наблюдалось воспалительное инфильтрирование, распространяющееся на камеру и переднюю часть увеа.

На основании этих наблюдений авторы представляют себе патогенез симпатической офтальмии таким образом, что в результате повреждения и, возможно, присоединяющейся к нему вирусной инфекции возникает направленный против увеальных антигенов аутоиммунный процесс, иммунокомпетентные лимфоциты синтезируют лимфокины, через посредство которых возникает воспалительная инфильтрация, ответственная за клинические симптомы.

Hammer, H. and Sziklai, P.: *Investigation of pathogenesis of the ophthalmia sympathica*

The existence of the cellular auto-immune process of anti-uvea pigment has been verified by the authors with the aid of leucocyte migration test in the patients suffering from ophthalmia sympathica. In the lymphocyte culture of same patients with uvea pigment lymphokin synthesis was induced. These lymphokines injecting on the inner surface of anterior chamber of guinea-pigs inflammatory infiltration was observed spreading over the anterior chamber and the fore-part of the uvea.

On the basis this fact the pathogenesis of ophthalmia sympathica is supposed that in consequence of the injury and a virus infection connecting with the former an auto-immune process develops against the antigens of the uvea and lymphokines will be synthesized by the immune competent lymphocytes and by the interposition of these develops the inflammatory infiltration responsible for the clinical symptoms.

H. Hammer und P. Sziklai: *Untersuchung der Pathogenese der sympathischen Ophthalmie*

Mit Hilfe des Leukozytenmigrationstests wurde an Patienten mit sympathischer Ophthalmie das Bestehen eines zellulären, autoimmunen Anti-Uveapigment-Vorganges bewiesen. In den Lymphozytenzüchtungen derselben Patienten wurde mit Uveapigment eine Lymphokin-Synthese induziert. Diese Lymphokine in die Vorderkammer von Meerschweinchen injizierend war eine die innere Oberfläche der Hornhaut, die Kammer und den Vorderteil der Uvea betreffende entzündliche Infiltration zu beobachten.

Aufgrund dieser Erscheinungen ist die Vorstellung der Verfasser über die Pathogenese der sympathischen Ophthalmie, dass infolge der Verletzung und einer eventuell damit vergesellschafteten Virusinfektion sich gegen die Antigene der Uvea ein autoimmuner Vorgang entwickelt, und dass die immunkompetenten Lymphozyten Lymphokine synthetisieren, mit deren Vermittlung sich die für die klinischen Symptome verantwortliche entzündliche Infiltration entwickelt.