

czynności mięśni: skośnego dolnego oka prawego i prostego dolnego oka lewego. W okresie badań chory miał prawidłowe widzenie obuoczne stwierdzone w wolnej przestrzeni próba subiektywną i testem Bagoliniego. Ostrość wzroku obojga oczu była prawidłowa. Ustawienie z korektą okularową – dla OP +3,0 D i 4,0 D przyzmat., dla OL +2,5 D sph.

Linie obrazujące te dwa objawy przebiegają niedaleko siebie i nawet często zazębiają się ze sobą. Takie zachowanie się w.l.r. obserwuje się u zezujących leczonych przyzmatami hiperkorekcyjnymi wg metody lokalizacyjnej (ryc. 2). Badane osoby były już w III etapie leczenia, w którym – wg Starkiewicza (1, 10) – w korze mózgowej jest wiele połączeń czasowych między ośrodkami wzroku i ruchu rąk, tj. obecnych w okresie zezowania, powstałych w czasie leczenia hiperkorekcją przyzmatyczną i wytworzonych w III etapie leczenia przy symetrycznych pobudzeniach siatkówek obojga oczu. Stwierdzone boczne przesunięcie lokalizacji w poszczególnych badaniach zależy od zastosowanych przyzmatów przed okiem prawym czy też lewym. Stwierdza się przesunięcie w.l.r. w kierunku hiperlokalizacji oka badanego z przyzmatem (1), czyli przy przyzmacie zastosowanym przed okiem prawym następowało przesunięcie w.l.r. obojga oczu w lewo, a po zastosowaniu przyzmatu przed okiem lewym – w prawo. Nie stwierdzono natomiast wyraźnego wtórnego odchylenia objawu zbaczania i wtórnej fałszywej lokalizacji w prawo czy też w lewo pod wpływem dłuższych ćwiczeń lokalizacyjnych, niezależnie od stosowanego przyzmatu przed okiem prawym czy też lewym. Nie można więc mówić o przewadze jednej z półkul mózgowych w badanych przypadkach. Tym bardziej nie można mówić o patologicznym objawie przesunięcia bocznego spowodowanego organicznymi uszkodzeniami w ośrodkowym układzie nerwowym, jak np. u chorych po przebytych krwawkach mózgu (4 a i b), czy też niedokrwieniu jednej półkuli mózgowej (5). W tym ostatnim przypadku obserwuje się objaw przesunięcia bocznego znacznego stopnia w kierunku półkuli uszkodzonej oraz duży rozrzut między hiperkorekcyjnym objawem zbaczania i wtórną fałszywą lokalizacją.

Wydaje się, że przyczyna występowania pionowych odchyień oczu nie znajduje się w wyższych partiach centralnego układu nerwowego, a zmiany we w.l.r. są spowodowane jedynie działaniem przyzmatów w czasie leczenia zezów lub w czasie stosowania testu prowokacyjnego.

Należałoby przyjąć hipotezę, że przyczyna występowania pionowych wychyleń oczu leży najprawdopodobniej w niesymetrycznym rozwoju dróg nerwów

okoruchowych na poziomie ich jąder lub włókien nerwowych biegnących od śródmózgowia do jąder.

U osób posiadających widzenie obuoczne po zastosowaniu ćwiczeń lokalizacyjnych z przyzmatami hiperkorekcyjnymi ustawionymi krawędzią w kierunku największego wychylenia oka odchylenia pionowe często zanikają (1). Ta obserwacja kliniczna wyklucza wtórny charakter tych odchyień w następstwie porażen czy niedowładów synergistów. Zagadnienie to wymaga jednak dalszych badań, które będą tematem następných doniesień.

#### Piśmiennictwo

1. Baranowska-George T.: *Leczenie zezów ze szczególnym uwzględnieniem metody szczecińskiej*. PZWL, Warszawa, 1985.
2. Baranowska-George T., Tokarz-Sawińska E.: *Zęzy robieźne po urazach czaszki. II – Zmiany we wzrokowej lokalizacji przestrzennej*. Klin. Oczna, 1978, 48, 80, 547-550.
3. Baranowska-George T.: *Wzrokowa lokalizacja przestrzenna u chorych po rozległych krwawkach śródmózgowia. Część I. Test prowokacyjny*. Klin. Oczna, 1987, 89, 43-45.
4. Baranowska-George T., Kojder I.: *Wzrokowa lokalizacja przestrzenna u chorych po rozległych krwawkach śródmózgowych. Część II. W.l.p. u chorych ze zmianami w polu widzenia*. Klin. Oczna, 1987, 89, 46-49. *Część III. W.l.p. u chorych bez zmian w polu widzenia*. Klin. Oczna, 1987, 89, 50-52.
5. Baranowska-George T.: *Lokalizacja wzrokowa jako wyraz funkcji układu nerwowego ośrodkowego*. Klin. Oczna, 1980, 82, 265-268.
6. Borodicz B.: *Niektóre zagadnienia wzrokowej lokalizacji przestrzennej*. Klin. Oczna, 1957, 27, 530-540.
7. Kufel D.: *Zachowanie się objawu przesunięcia bocznego wzrokowej lokalizacji przestrzennej u zezujących zbieżnie w zależności od oka zezującego*. Klin. Oczna, 1980, 82, 545-547.
8. Remlein-Mozolewska G.: *Znaczenie badania wzrokowej lokalizacji ręcznej dla celów ergonomii stosowanej*. Klin. Oczna, 1984, 86, 495-499.
9. Remlein-Mozolewska G.: *Ocena sprawności ośrodkowego układu nerwowego testem dynamiki wzrokowej lokalizacji ręcznej w aspekcie profilaktyki rąk*. Klin. Oczna, 1987, 89, 53-55.
10. Starkiewicz W.: *Fizjologiczne podstawy przestrzennych wrażeń wzrokowych ze szczególnym uwzględnieniem tworzenia normalnego widzenia obuocznego u zezujących*. PZWL, Warszawa, 1969.

Praca wpłynęła do Redakcji 13 czerwca 1995 r. (329)

## Prace oryginalne

Klinika Oczna 1996, 98 (3): 201-203  
ISSN 0023-2157 Indeks 362 646

## Tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA) w cieczy wodnistej chorych z zaćmą

Tissue plasminogen activator (t-PA) in aqueous humor of patients with cataract

Maria Kotschy, Józef Kałużny, Maria Kaniasty, Ewa Żekanowska, Ewa Kropińska

**Purpose:** The purpose of the examination was evaluation of tissue plasminogen activator (t-PA) concentration and plasminogen activator inhibitor (PAI) activity in aqueous humor of the eye and plasma of blood in patients operated on cataract. **Material and methods:** In aqueous humor and citrate plasma of 24 patients undergoing cataract surgery the concentration of t-PA (Amulysse Biopool) and the activity of PAI-1 (Spectrolyse Biopool) were determined.

**Results:** In aqueous humor of 90% patients the concentration of t-PA-Ag in mean value  $1,5 \pm 2,7$  ng/ml was ca 20% of the level present in plasma. In aqueous humor of nearly all patients no PAI-1 activity could be detected. In a little group of persons because of small amounts of aqueous humor, other fibrinolytic parameters were also estimated and the presence of urokinase-type plasminogen activator (u-PA), alfa-2 antiplasmin (alfa-2AP) and plasmin-alfa-2 antyplasmin (PAP) complexes but no activity of protein C were observed.

**Conclusion:** The presence of PAP complexes in aqueous humor indicates on intensive plasminogenesis *in vivo*. Our examinations confirm the role of fibrinolytic process in physiological and pathological processes occurring in the eye.

**Słowa kluczowe:** fibrynoliza, tkankowy aktywator plazminogenu, ciecz wodnista

**Key words:** fibrinolysis, tissue plasminogen activator, aqueous humor

Powstające po krwotokach w przednim segmencie oka zakrzepy włóknikowe muszą być szybko zresorbowane, aby zapobiec ich włóknieniu i zbliznowaceniu. Proces fibrynolizy wydaje się mieć w tych staniach decydujące znaczenie. Istotą fibrynolizy w zakrzepie jest uczynienie plazminogenu do plazminy rozkładającej włóknik. Aktywacja plazminogenu zależy przede wszystkim od obecności aktywatorów plazminogenu typu tkankowego (t-PA) i urokinazowego (u-PA) oraz ich reakcji z inhibitorem aktywatora plaz-

minogenu (PAI-1). W 1987 i 1988 r. Tripathi i wsp. opisali obecność t-PA i określili jego stężenie w cieczy wodnistej oka (11, 12). Potwierdzili zatem wcześniejsze obserwacje innych autorów dowodzące istnienia aktywności fibrynolizycznej w różnych strukturach oka u ludzi i zwierząt (3, 4, 6, 10).

Celem naszej pracy była ocena stężenia antygenu t-PA, aktywności PAI-1 i innych wybranych parametrów fibrynolizy w cieczy wodnistej oraz porównanie ich wartości z poziomem występującym w osoczu krwi chorych operowanych z powodu zaćmy.

#### Materiał i metodyka

Badaniem objęto 24 pacjentów, w tym 16 kobiet i 8 mężczyzn, w wieku 53-86 lat (średnio  $68 \pm 9$ ) operowanych z powodu zaćmy w Klinice Chorób Oczu AM w Bydgoszczy. Krew pobierano z żyły łokciowej przy minimalnym zastojem do 3,2% cytrynianu sodu w proporcji 9:1, rano przed zabiegiem. Ciecz wodnistą uzyskiwano podczas operacji usuwania zaćmy. Odwirowano

Z Katedry i Kliniki Chorób Oczu AM w Bydgoszczy  
Kierownik: prof. dr hab. Józef Kałużny

Z Katedry i Zakładu Patofizjologii AM w Bydgoszczy  
Kierownik: prof. dr hab. Maria Kotschy

Praca wygłoszona w czasie XXXVIII Zjazdu Okulistów Polskich w Mikołajkach, 31.05-3.06.1995 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):  
Prof. dr hab. Maria Kotschy  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 29/43  
85-088 Bydgoszcz

Tabela I: Zestawienie wyników pomiarów stężeń t-PA:Ag w cieczy wodnistej i osoczu w poszczególnych przypadkach

Table I: Results of t-PA:Ag concentration in aqueous humor and plasma in particular cases

Nr No.	Płeć Sex	Wiek Age	t-PA-Ag (ng/ml)	
			ciecz wodnista aqueous humor	osocze plasma
1	K	71	0,0	1,6
2	M	83	0,0	0,0
3	K	64	1,0	2,5
4	K	64	1,2	4,4
5	M	72	1,2	3,6
6	M	68	1,3	5,6
7	K	53	12,2	20,5
8	M	73	0,0	0,0
9	M	68	1,4	9,2
10	K	65	1,0	8,6
11	K	65	0,4	9,6
12	M	77	5,0	11,8
13	K	62	0,4	9,3
14	K	63	0,2	8,1
15	K	58	0,2	6,0
16	K	64	0,6	7,4
17	M	68	2,8	9,0
18	K	60	0,7	1,0
19	K	64	0,2	5,2
20	K	65	0,0	11,3
21	K	64	4,7	8,5
22	K	57	0,0	9,1
23	M	67	0,8	5,7
24	K	86	0,9	8,2

bezpłytkowe osocze i ciecz wodnistą zamrożono w temperaturze -20°C i przechowywano nie dłużej niż 3 miesiące.

W rozmrożonym osoczu i cieczy wodnistej oznaczono:

- 1) stężenie tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA:Ag) – zestawem Imulyse firmy Biopool,

Tabela II: Badane parametry fibrynolizy w cieczy wodnistej i osoczu chorych operowanych z powodu zaćmy  
Table II: Tested parameters of fibrinolysis in aqueous humor and plasma of patients operated on cataract

Badane parametry Tested parameters	Jednostki Units	Ciecz wodnista Aqueous humor		Osocze Plasma	
		n	x±s	n	x±s
		t-PA Ag	ng/ml	24	1,5±2,7
u-PA Ag	ng/ml	3	0,1	10	0,42±0,11
PAI-1 akt.	IU/ml	14	1,0±2,3	17	4,0±3,7
Białko C	%	5	0	20	87±26
alfa-2AP	%	10	7,4±5,5	20	91±12
PAP	µg/l	5	60±14	10	146±82

- 2) aktywność inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1) – zestawem Spectrolyse firmy Biopool,
- 3) stężenie urokinazowego aktywatora plazminogenu (u-PA:Ag) – zestawem Tintelize firmy Biopool,
- 4) aktywność alfa-2 antyplazminy (alfa-2AP),
- 5) aktywność białka C – zestawami firmy Behring,
- 6) stężenie kompleksów plazmina-alfa-2 antyplazminy (PAP) – zestawem Enzygnost firmy Behring.

Z uwagi na bardzo małą ilość uzyskiwanej cieczy wodnistej niektóre badania, jak u-PA, alfa-2AP, białko C i kompleksy PAP, wykonano tylko u kilku osób. Liczbę przeprowadzonych badań podano w tabeli II.

**Wyniki**

W tabeli I przedstawiono indywidualne wyniki pomiarów stężeń t-PA:Ag w cieczy wodnistej i osoczu krwi 24 osób operowanych z powodu zaćmy. Zarówno w cieczy wodnistej, jak i w osoczu widoczny jest duży rozrzut wyników. W cieczy wodnistej stwierdzono wartości od 0 do 12,2 ng/ml, a więc poziomu przekraczającego górną granicę normy laboratoryjnej dla osocza wynoszącą 3-10 ng/ml. U 4 osób nie wykryto obecności t-PA, u 3 jego stężenie było wysokie i wynosiło odpowiednio 5,0, 4,7 i 12,2 ng/ml, u pozostałych 17 chorych nie przekraczało ono 3 ng/ml. Również w osoczu krwi badanych stężenia t-PA były różnorodne i wynosiły odpowiednio od 0 do 20,5 ng/ml. U 2 mężczyzn nie stwierdzono obecności t-PA w osoczu, u 3 osób jego stężenia były poniżej dolnej granicy normy i u 3 chorych powyżej jej górnej granicy. U pozostałych osób wartości t-PA mieściły się w granicach normy laboratoryjnej.

W tabeli II zestawiono średnie wartości i odchylenia standardowe badanych parametrów fibrynolizy, tj. t-PA:Ag, u-PA:Ag, aktywności PAI-1, białka C, alfa-2AP oraz kompleksów PAP w cieczy wodnistej i osoczu krwi chorych na zaćmę. Z uwagi na małą ilość uzyskanej do badań cieczy wodnistej niektóre parametry oznaczono tylko w małych grupach chorych.

Jak widać w tabeli II, w cieczy wodnistej stężenia t-PA:Ag były oznaczone w grupie 24 osób. Mniej liczne były pomiary aktywności PAI-1 – u 14 osób i alfa-2AP – u 10 osób. W małych grupach po 5 osób zbadać białko C i kompleksy PAP, a tylko u 3 osób stę-

żenie u-PA:Ag. W cieczy wodnistej nie stwierdzono aktywności białka C.

Badania składników układu fibrynolizy w osoczu przeprowadzono w liczniejszych grupach chorych.

**Omówienie**

W cieczy wodnistej chorych operowanych z powodu zaćmy stwierdzono obecność znaczących stężeń t-PA:Ag stanowiących ponad 20% jego poziomu w osoczu. Biorąc pod uwagę bardzo niskie stężenie białka w cieczy wodnistej – 12 mg/dl (12), należy przyjąć jego syntezę w strukturach przedniej komory oka, szczególnie przez rogówkę, zgodnie z badaniami prowadzonymi na zwierzętach i ludziach przez wielu autorów (2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11). Stężenia t-PA w cieczy wodnistej uzyskane przez nas są prawie dwukrotnie wyższe od wartości średnich podanych przez Tripathi'ego i wsp. (12). U trzech chorych nie różniących się klinicznie od pozostałych stwierdziliśmy bardzo wysokie poziomy t-PA:Ag, które spowodowały wzrost średniej wartości w cieczy wodnistej. U 11 spośród badanych 14 osób nie stwierdzono aktywności PAI-1, co jest zgodne z obserwacją Bernatchez i wsp. (1) oraz ze spostrzeżeniami Mirshahi i wsp., którzy opisali syntezę PAI-1 przez komórki rogówki (9). Być może PAI-1: Ag występuje w cieczy wodnistej w nieaktywnych kompleksach t-PA – PAI-1 lub u-PA – PAI-1. Wykluczenie obecności PAI-1:Ag byłoby możliwe przez bezpośrednie oznaczenie jego stężenia. Zaznaczyć należy, że u 2 osób (tab. I, nr 2, 8) nie stwierdzono t-PA:Ag, natomiast u 1 osoby (tab. I, nr 7) stężenie t-PA:Ag było bardzo wysokie zarówno w cieczy wodnistej, jak i osoczu. Wydaje się, że zgodnie z zaleceniami Loewy'ego i wsp. w powikłaniach krwotocznych na tle zwiększonej aktywności fibrynolizy korzystne mogłoby być stosowanie pochodnych kwasu E-aminokapronowego (EACA).

W cieczy wodnistej stwierdzono także obecność innego inhibitora alfa-2AP w ilości około 7% jego zawartości w osoczu. Nie obserwowaliśmy natomiast aktywności białka C. Nasze spostrzeżenia o obecności w cieczy wodnistej dużych stężeń kompleksów PAP (40% poziomu osocza) świadczą o intensywnej, toczącej się *in vivo* miejscowej plazminogenezie oraz potwierdzają obecność w tym płynie zarówno plazminogenu, jak i alfa-2AP. Obecność plazminogenu i u-PA (także obserwowanego przez nas) w cieczy wodnistej opisała w 1992 r. Bernatchez i wsp. (1). Nie spotkaliśmy natomiast w piśmiennictwie doniesień na temat obecności alfa-2AP w cieczy wodnistej. Za udziałem procesu fibrynolizy w patogenezie niektórych chorób oka mogą świadczyć zarówno obserwacje o obniżonej aktywności fibrynolizy w jaskrze i niektórych stanach zapalnych (8), jak i korzystne stosowanie kwasu epsilon-amino-kapronowego (EACA) w krwawieniach do gałki ocznej obserwowane przez Loewy'ego i wsp. (7).

**Wnioski**

W cieczy wodnistej osób operowanych z powodu zaćmy stwierdzono obecność t-PA:Ag, u-PA:Ag, alfa-2 antyplazminy i kompleksów PAP, natomiast nie obserwowano aktywności białka C i – u większości osób – aktywności PAI-1.

Niskie stężenie białka w cieczy wodnistej w porównaniu z jego stężeniem w osoczu może świadczyć, że t-PA:Ag jest syntetyzowany i uwalniany miejscowo w przednich strukturach oka.

Wysokie stężenia PAP w cieczy wodnistej świadczą o toczącej się *in vivo* intensywnej plazminogenezie.

**Piśmiennictwo**

1. Bernatchez S.F., Tabatabay C., Belin D.: *Urokinase type Plasminogen Activator in Human Aqueous Humor*. Investigative Ophthalmology, 1992, 33, 2687-2692.
2. Fehrenbacher L., Gospodarowicz D., Shuman M.A.: *Synthesis of plasminogen activator by bovin corneal endothelial cells*. Exp. Eye Res., 1979, 29, 219-228.
3. Francescheti A., Eichenberger E.: *Fibrinolyse in Hamerwasser menschlicher und tierischen Augen*. Experimentia, 1959, 15, 30-34.
4. Geanon J.D., Tripathi B.J., Tripathi R.C., Barlow G.M.: *Tissue plasminogen activator in avascular tissues of the eye. A quantitative study of its activity in the cornea, lens aqueous and vitreous humors of dog, calf and monkey*. Exp. Eye Res., 1987, 44, 55-63.
5. Kotschy M., Śliwka K., Roś D., Przygońska J., Listopadzki D., Żekanowska E.: *Potencjał fibrynolizy w krwi w śmiertci nagłej*, XV Zjazd PTH i T, Poznań, 20-22.06.1991 r., Streszczenia, 27.
6. Kwaan H.C., Astrup T.: *Localisation of fibrinolytic activity of the eye*. Arch-Pathol., 1963, 76, 594-595.
7. Loewy D.M., Williams P.B., Crouch E.R., Cooke W.J.: *Systemic aminocaproic acid reduces fibrinolysis in aqueous humor*. Arch. Ophthalmol., 1987, 105, 272-276.
8. Mehra K.S., Dube B., Mikuni L., Dube R.K.: *Reduced fibrinolytic activity in aqueous humor of chronic simple glaucoma*. Tokai J. Exp. Clin. Med., 1984, 9, 33-34.
9. Mirshahi M., Mirshahi S., Soria C., Soria J., Thomaidis A., Pouliquen Y., Faure J.P.: *Production of proteases type plasminogen activator and their inhibitor in cornea*. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1989, 160, 1021-1025.
10. Pandolfi M., Kwaan H.C.: *Fibrinolysis in the anterior segment of the eye*. Ophthalmology, 1967, 77, 99-104.
11. Tripathi B.J., Geanon J.D., Tripathi R.C.: *Distribution of tissue plasminogen activator in human and monkey eyes*. Ophthalmology, 1987, 94, 1434-1438.
12. Tripathi R.C., Parh J.K., Tripathi B.J., Millard B.A.: *Tissue plasminogen activator in human aqueous humor and its possible therapeutic significance*. Am. J. Ophthalmol., 1988, 196, 719-722.

Praca wpłynęła do Redakcji 22 sierpnia 1995 r. (364)