

1 STRESZCZENIE

Krwotok podpajęczynówkowy w przebiegu pękniętego tętniaka mózgu ze względu na młodszy wiek zachorowania niż w przypadku innych schorzeń sercowo-naczyniowych oraz wysoką śmiertelność wymaga pilnej diagnostyki oraz leczenia. Szczególnie istotne staje się również zapobieganie powikłaniom ogólnoustrojowym oraz mózgowym, co znacznie pogarsza rokowanie oraz wiąże się z występowaniem nowych objawów ogniskowych, prowadzących do niepełnosprawności chorych. Najkorzystniejszą sytuacją było by zdiagnozowanie tętniaka mózgu i jego zabezpieczenie umożliwiające uniknięcie wystąpienia krwotoku podpajęczynówkowego, w przebiegu którego 10-15% chorych umiera przed udzieleniem pomocy medycznej. Niestety, większość tętniaków mózgu nie daje charakterystycznych objawów a diagnostyka naczyniowa zalecana jest wówczas jedynie w przypadku obciążenia rodzinnego, podejrzewając nieprawidłowości w obrębie tkanki łącznej. Dokładna etiologia i patogenezą tętniaków mózgu również nie jest w pełni wyjaśniona. Do modyfikowalnych czynników ryzyka należą palenie tytoniu oraz nadciśnienie tętnicze, nasilające narastające w obrębie ściany tętniczej zaburzenia wewnętrznej homeostazy prooksydacyjno-antyoksydacyjnej. Ten proces jest szczególnie nasilony, obejmując również tkankę mózgu w przypadku pęknięcia tętniaka i wynaczynienia krwi do przestrzeni podpajęczynówkowej. Obserwowana gwałtowna nadprodukcja wolnych rodników i rozwój stresu oksydacyjnego z peroksydacją kwasu arachidonowego i dokozaheksanowego powoduje uwalnianie do płynu mózgowo-rdzeniowego i krwi izoprostanów i neuroprostanów. Celem pracy była ocena stężeń F2-iPs i F4-NPs w surowicy krwi u pacjentów z krwotokiem podpajęczynówkowym w przebiegu pękniętego tętniaka mózgu z uwzględnieniem stanu neurologicznego, ogólnego, wielkości zmian w badaniach radiologicznych oraz powikłań w trakcie hospitalizacji. Grupę kontrolną stanowili chorzy obciążeni niepękniętym tętniakiem mózgu oraz osoby zdrowe. Ocena parametrów stresu oksydacyjnego przeprowadzona została u pacjentów hospitalizowanych w Klinice Neurochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w latach 2011-2013, zebrany wywiad lekarski uwzględniał informacje mogące mieć wpływ na oznaczane parametry: schorzenia przewlekłe wraz ze stosowanymi lekami w ciągu ostatniego miesiąca, palenie tytoniu oraz spożywanie alkoholu. Materiał do oceny parametrów stresu oksydacyjnego stanowiła krew pobrana do probówki z EDTA (kwas etylenodiaminotetraoctowy) w

dniu przyjęcia oraz w przypadku chorych z krwotokiem dodatkowo dwukrotnie podczas hospitalizacji po embolizacji lub klipsowaniu tętniaka mózgu. Odwirowane osocze po połączeniu z antyoksydantem – BHT (butylohydroksytoluen), przejściowo zostało zamrożone w temperaturze -80 stopni Celsjusza a następnie poddane oznaczeniu stężeń powyższych związków w Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej UMB za pomocą wysokosprawnego chromatografu cieczowego. Badany materiał pochodził od 66 pacjentów, 33 z niepękniętym i 33 z pękniętym tętniakiem mózgu w wieku od 29 do 84 lat (średnia wieku 52,86 lat). W grupie było 35 kobiet w wieku od 29 do 84 lat (średnia wieku 54,35 lat) i 31 mężczyzn w wieku od 38 do 66 lat (średnia wieku 52,85 lat). Dodatkowo krew z żyły łokciowej została pobrana od 24 osób zdrowych (średnia wieku 50,08 lat), w tym 7 kobiet (średnia wieku 52,14 lat) i 17 mężczyzn (średnia wieku 49,23 lat), stanowiących grupę kontrolną. Średnia wartość stężenia F2-iPs w grupie osób zdrowych wyniosła 0,295 ng/ml, wahając się w przedziale 0,152 do 0,516 ng/ml, natomiast F4-NPs - 0,503 ng/ml, z przedziałem 0,229 – 0,849 ng/ml. Stężenia powyższych parametrów były porównywalne u kobiet i mężczyzn, nie wykazując również wiekowo istotnej statystycznie różnicy.

W przypadku 33 chorych z krwotokiem podpajęczynówkowym w przebiegu pękniętego tętniaka mózgu, średnie stężenie F2-iPs wyniosło 1,079ng/ml z odchyleniem standardowym 0,654372, stanowiąc ponad 3,5 krotność wyników uzyskanych w grupie osób zdrowych. Średnie stężenie F4-NPs okazało się znacznie wyższe, wynosząc 6,220667 ng/ml z odchyleniem standardowym 3,869918, 11,7 razy wyższe niż w grupie kontrolnej. Wiek w trakcie wystąpienia SAH zawierał się w przedziale 31 – 84 lata, wyższe wartości jedynie F2-izoprostanów stwierdzono w grupie osób poniżej 50r.ż., co może się wiązać z szybszym narastaniem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej. Uwzględniając stężenie parametrów stresu oksydacyjnego w zależności od płci, średnie wartości F2-iPs były wyższe w przypadku mężczyzn, przeciwnie do wartości F4-NPs, jednak bez istotności statystycznej. Wystąpiła różnica w wartościach poszczególnych parametrów przy ocenie dodatkowych obciążeń takich jak: choroby przewlekłe i palenie papierosów, jednak nie są to również wartości istotne statystycznie. W przypadku morfologii tętniaka, jego wielkość ma wpływ na stężenie F2-iPs w momencie zachorowania, natomiast po usunięciu chorób towarzyszących, wartości stężeń F4-NPs są wyższe w przypadku kilku tętniaków mózgu zarówno przy przyjęciu jak i wypisie. Obecność objawów ogniskowym, świadczących o uszkodzeniu tkanki mózgu nie wiązała się z większym

stężeniem neuro- i izoprostanów, chociaż spadek stężenia neuroprostanów, świadczący o szybszej stabilizacji równowagi prooksydacyjno-antyoksydacyjnej został wykazany u pacjentów bez objawów ogniskowego uszkodzenia OUN. Stan neurologiczny oraz przytomności każdego pacjenta podczas zachorowania został opisany w skali Hunt-Hessa, GOS, WFNS. Wykazano jedynie istotny statystycznie spadek stężenia F2-iPs i F4-NPs w trakcie hospitalizacji pacjentów w najlepszym stanie, z najwyższą punktacją w GCS, skali H-H oraz WFNS. Zaawansowanie zmian krwotoczno-obrzękowych obserwowanych w Kt głowy nie korelowała z parametrami stresu oksydacyjnego we krwi. Leczenie chorych polegało na embolizacji w 19 przypadkach oraz klipsowaniu u 14 pozostałych chorych. Średnie wartości stężenia F4-NPs w surowicy pacjentów z SAH spadają sukcesywnie od momentu zachorowania, w większym stopniu w przypadku embolizacji tętniaka. Przy zabiegu klipsowania, podobnie jak w przypadku F2-iPs obserwuje się przejściowy wzrost pozabiegowy stężenia F4-NPs. Do powikłań występujących w przebiegu SAH należy skurcz naczyniowy obserwowany u 17% chorych, zobrazony w badaniu przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej. Wartość ta jest znacznie niższa niż oceniana we wcześniejszych badaniach, co może się wiązać z szybkim wyłączeniem tętniaka mózgu oraz wdrożenia w momencie przyjęcia do szpitala terapii 3 „H”. Ocenione średnie wartości F4-NPs są wyższe zarówno przy przyjęciu jak i wypisie w przypadku wystąpienia skurczu naczyniowego, spadając wolniej w trakcie hospitalizacji niż w przypadku pacjentów bez powyższego powikłania. Również śmiertelność okazała się znacznie niższa niż we wcześniejszych analizach, co może wynikać z doświadczenia ośrodka w zabiegach embolizacji i klipsowania tętniaków oraz dobrze prowadzonej obserwacji, profilaktyki powikłań oraz leczenia w warunkach intensywnego nadzoru.

Drugą grupę kontrolną stanowili pacjenci z rozpoznaniem niepękniętym tętniakiem mózgu. Średnie stężenie F2-izoprostanów w surowicy krwi wyniosła u nich 0,991 ng/ml z odchyleniem standardowym 0,617265, przewyższając ponad 3-krotnie stężenie F2-iPs u osób zdrowych. W przypadku neuroprostanów, wartość średnia wyniosła 5,758 ng/ml z odchyleniem standardowym 2,438049, 11-krotnie wyższa od grupy kontrolnej osób zdrowych. Powyższe parametry potwierdzają obecność stresu oksydacyjnego w przypadku tworzącego się tętniaka mózgu. Podobnie jak w grupie osób zdrowych, wiek i płeć pacjentów nie miała wpływu na wielkość stresu oksydacyjnego. Pozostałe czynniki ryzyka rozwoju tętniaka to palenie papierosów oraz nadciśnienie tętnicze. Czynniki mechaniczne powodujące osłabienie ściany naczynia w

połączeniu z nadciśnieniem tętniczym powoduje uwypuklenie tętnicy, natomiast obecność procesu zapalnego naczynia potęgowana jest paleniem papierosów, co dodatkowo zmniejsza wytrzymałość tętnicy na rozciąganie. Uwzględniając obecność palenia tytoniu, stężenia izo- i neuroprostanów nie różniły się istotnie statystycznie, podobnie jak w przypadku liczby oraz wielkości tętniaka.

