

¹Katedra i Klinika Neurochirurgii AM we Wrocławiu

Department of Neurosurgery Medical University of Wrocław

²Zakład Chorób Układu Nerwowego, Wydział Zdrowia Publicznego AM we Wrocławiu

Kierownik Zakładu prof. dr hab. Janusz Mierzwa

Department of Neuroscience, Department of Public Health Medical Academy of Wrocław,

Head: Prof. dr hab. J. Mierzwa

³Laboratorium Naukowe Katedry i Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii

AM we Wrocławiu

Scientific Laboratory of Department of Gastroenterology and Hepatology

Medical University of Wrocław

RAFAŁ ZAŁUSKI¹, JANUSZ MIERZWA², MARIA JASIŃSKA³, WŁODZIMIERZ
JARMUNDOWICZ¹, ARTUR WEISER¹

*S-100b protein plasma level as a evaluation marker
of patient's neurological state and bleeding
severity after aneurysmal subarachnoid haemorrhage*

**Poziom białka S-100b w surowicy krwi jako dodatkowy wskaźnik oceny stanu chorego
po krwotoku podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka mózgu**

Krwotok podpajęczynówkowy (SAH) to wylew krwi do wypełnionej płynem mózgowo-rdzeniowym przestrzeni znajdującej się między oponą miękką a pajęczką. Przyczyną SAH jest w 80% tętniak naczyń tętniczych mózgu, w 5% malformacje tętniczo-żylnie (AVM) natomiast 15% krwotoków ma nieznaną etiologię. Częstość występowania tętniaków w populacji oceniana jest na 2 do 8%. Z tego 50% tętniaków pęka i objawia się krwotokiem podpajęczynówkowym. Statystycznie notuje się 10/100 tys./rok – incydentów SAH. Szczyt występowania SAH przypada na 50 r.ż. Całkowita śmiertelność w SAH szacowana jest według różnych źródeł od 32 do 67% [7]. W prognozie wyniku leczenia stwierdza się silną zależność od: lokalizacji tętniaka, wielkości tętniaka (pow.15mm), wieku oraz stanu pacjenta przed operacją. Doskonale znana jest zależność pomiędzy stanem pacjenta wyrażonym skalą Hunta-Hessa (HH) a śmiertelnością z powodu SAH (Tabela 1) [3]. Jednakże są to relacje statystyczne, natomiast istotnym jest poszukiwanie wskaźnika (markera), który pozwoliłby ocenić stan konkretnego chorego i przewidzieć przebieg jego choroby.

Białko S-100b jest to dimeryczne kwaśne białko wiążące wapń. Dimery S-100 BB i S-100A1B występują w OUN, głównie w astrogleju i komórkach Schwanna, a także w cytozolu lub przytwierdzone do błon komórkowych. Biorą one udział w regulacji fosforylacji białek oraz mają pewne własności neurotropowe. Wzrost poziomu w surowicy obserwuje się przy uszkodzeniu komórek mózgowych jak też w przypadku wzrostu przepuszczalności bariery krew mózg[4]. Białko S-100b, obecnie szeroko uznawane jest jako swoisty marker określający stopień uszkodzenia tkanki mózgowej. Nie wiele jest doniesień na temat roli białka S-100b jako markera uszkodzenia tkanki mózgowej po krwotoku podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka mózgu. Postanowiliśmy określić zależność poziomu białka S-100b w surowicy krwi u chorych po SAH od stanu klinicznego mierzonego w powszechnie używanych skalach Hunta-Hessa i WFNS oraz masywności krwotoku w badaniu TK mierzonego skalą Fishera, co stanowi wstęp do dalszych badań nad użytecznością białka S-100b jako markera SAH.

Tabela 1. Zależność pomiędzy śmiertelnością a ciężkością krwotoku wyrażoną skalą HH (wg Koosa i Pernecky`ego)[3]

stopień HH	% zgonów
I	2
II	4
III	8
IV	20
V	83

MATERIAŁ

Grupę badaną stanowi 59 osób w wieku 24÷84r.ż. (śr.52,5±12,3 mediana - 51,0) leczonych w Klinice Neurochirurgii po krwotoku podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka mózgu. W grupie tej było 37 kobiet i 22 mężczyzn. W grupie badanej wyróżniono dwie podgrupy: 34 osobową grupę chorych z „czystym” krwotokiem podpajęczynówkowym (I, II i III stopień wg Fishera) oraz 25 osobową grupę chorych, u których krwotokowi towarzyszył krwiak śródmózgowy (ICH) (IV stopień wg Fishera). Grupę kontrolną stanowiło 44 zdrowych ochotników w wieku 22÷58r.ż. (śr.33,5±9,37 mediana – 30,0), 29 kobiet i 15 mężczyzn.

METODA

Próbki krwi były pobierane u każdego chorego w pierwszej, dobie po krwotoku z krwi żyłnej obwodowej a następnie odwirowane i przechowywane w temperaturze -40°C. Poziom białka S-100b w surowicy krwi oznaczano stosując test: Sangtec® 100 ELISA firmy DiaSorin. Próg czułości testu wynosi 0,03µg/L. U każdego chorego oceniano przy przyjęciu stan kliniczny posługując się dwoma powszechnie używanymi skalami ciężkości krwotoku: skalą Hunta-Hessa (HH) i skalą WFNS (World Federation of Neurosurgeons). Każdy chory miał wykonane badanie TK głowy. Masywność krwotoku w obrazie TK oceniano posługując się powszechnie znaną skalą Fishera. W grupie kontrolnej wykonywano jedynie oznaczenie poziomu białka S-100b w surowicy krwi. Wyniki poddano analizie statystycznej używając współczynnika korelacji rang Spearmana.

WYNIKI

Tabela 2 przedstawia wartość średnią, odchylenie standardowe (SD), medianę, wartości najniższą i najwyższą poziomu białka S-100b w grupie kontrolnej oraz badanej jak i w dwóch wyróżnionych podgrupach. Ponadto w dwóch ostatnich kolumnach podano ilość osób oraz odsetek (w nawiasach), u których stwierdzono wartości białka S-100b powyżej 0,1 µg/L i powyżej 0,15 µg/L. W tabeli 3 przedstawiono medianę i średni poziom białka S-100b w grupach wyróżnionych w zależności od masywności krwotoku ocenianego skalą Fishera. Tabele 4 i 5 przedstawiają zależność poziomu białka S-100b od ciężkości krwotoku mierzonego w skali HH i WFNS.

Stwierdzono istotny wzrost poziomu białka S-100b u chorych po SAH a szczególnie u chorych w podgrupie drugiej z ICH towarzyszącym krwotokowi. Zaobserwowano silną statystycznie zależność pomiędzy wzrostem poziomu białka S-100b a masywnością krwotoku oraz stanem klinicznym pacjenta niezależnie od rodzaju stosowanej skali.

Tabela 2. Wartość średnia, odchylenie standardowe (SD), mediana, wartości najniższą i najwyższą poziomu białka S-100b w grupie kontrolnej oraz badanej jak i w dwóch wyróżnionych podgrupach oraz ilość osób oraz odsetek (w nawiasach), u których stwierdzono wartości białka S-100b powyżej 0,1 µg/L i powyżej 0,15 µg/L

	Średnia	SD	Mediana	Min.	Max.	Powyżej 0,1µg/L (%)	Powyżej 0,15µg/L (%)
Zdrowi – grupa kontrolna							
N=44	0,09	0,04	0,09	0,03	0,23	18 (41)	5 (11,4)
Całość SAH – grupa badana							
N=59	0,57	0,85	0,35	0,05	4,6	47 (80)	44 (75)

„czysty” SAH – podgrupa pierwsza							
N=34	0,35	0,57	0,18	0,05	3,23	22 (65)	20 (59)
SAH i ICH – podgrupa druga							
N=25	0,86	1,07	0,49	0,14	4,6	25 (100)	24 (96)

Tabela 3. Masywność SAH w skali Fishera a poziom białka S-100b

Fisher	I	II	III	I-III	IV
N=	1	17	16	34	25
Śr.±SD	0,08	0,25±0,35	0,47±0,75	0,35±0,57	0,86±1,22
Mediana	0,08	0,09	0,27	0,18	0,49

Tabela 4. Poziom białka S-100b w podgrupie pierwszej u chorych z „czystym” SAH a ciężkość krwotoku w skali HH i WFNS

HH	I	II	III	IV	V
N=	7	14	10	3	0
Śr.±SD	0,08±0,03	0,26±0,33	0,37±0,2	1,29±1,68	-
Mediana	0,08	0,14	0,35	0,45	-
WFNS	I	II	III	IV	V
N=	16	10	6	2	0
Śr.±SD	0,21±0,31	0,29±0,22	0,39±0,15	1,7±2,14	-
Mediana	0,09	0,21	0,41	1,7	-

Tabela 5. Poziom białka S-100b w podgrupie drugiej u chorych z SAH i ICH a ciężkość krwotoku w skali HH i WFNS

HH	I	II	III	IV	V
N=	1	3	6	8	7
Śr.±SD	0,44	0,22±0,12	0,44±0,14	1,39±1,68	0,96±0,68
Mediana	0,44	0,16	0,42	0,65	0,66
WFNS	I	II	III	IV	V
N=	2	2	6	8	7
Śr.±SD	0,29±0,21	0,31±0,05	0,42±0,17	1,39±1,68	0,96±0,68
Mediana	0,29	0,31	0,42	0,65	0,66

OMÓWIENIE

Badania pacjentów z uszkodzeniami neurologicznymi, zarówno pourazowymi jak i niedokrwiennymi, wykazują związek pomiędzy stopniem uszkodzenia komórek OUN i stężeniem białka S-100b zarówno w płynie mózgowo-rdzeniowym jak i surowicy krwi. W związku z tym białko to może służyć jako czuły marker rozległości uszkodzenia mózgu. Znanych jest wiele doniesień na temat roli białka S-100b w urazach czaszkowo-mózgowych jak i udarach niedokrwiennych mózgu [5]. Niewiele jest doniesień na temat roli białka S-100b jako markera uszkodzenia tkanki mózgowej po krwotoku podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka mózgu. Na wzrost poziomu białka S-100b w SAH po raz pierwszy zwrócił uwagę Fagnart w 1988 roku [2]. W 1997 roku Wiesmann przedstawił zależność pomiędzy poziomem białka S-100b a ciężkością stanu u chorych po SAH [6]. Podobne spostrzeżenia przedstawił Beldziński [1]. Nasze badania potwierdzają powyższe obserwacje. Wykazaliśmy również silną zależność pomiędzy wzrostem poziomu białka S-100b a masywnością krwotoku i stopniem uszkodzenia OUN. Są to jedyne doniesienia na temat klinicznej wartości oceny poziomu białka S-100b w krwotoku podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka mózgu. W związku ze znacznym upowszechnieniem i prostotą metody oznaczania białka S-100b w surowicy krwi wydaje się być celowe prowadzenie dalszych badań mających na celu określenie roli białka S-100b w SAH. Potwierdza to praca doświadczalna Lefranc'a wykazująca rolę białek z rodziny S-100 w skurczu naczyniowym w przebiegu SAH na modelu zwierzęcym [4].

WNIOSKI

1. Poziom białka S-100b koreluje w sposób istotny statystycznie z ciężkością i masywnością krwotoku podpajęczynówkowego.
2. Poziom białka S-100b może być przydatnym markerem i dodatkowym czynnikiem prognostycznym w leczeniu SAH

PIŚMIENNICTWO

1. Beldziński P, i wsp. Białko S-100b – marker uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w krwawieniu podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka mózgu. Doniesienie zjazdowe; Zjazd PTNCh 16-18. 09.2005 Gdańsk-Jastrzębia Góra.
2. Fagnart O.C, Sindic C.J.M, Laterre C. Particle counting immunoassay of S100 protein in serum. Possible relevance in tumours and ischemic disorders of the central nervous system. Clin.Chem. 1988; 34:1387-91.
3. Koos W.T, Perneczky A. Timing of surgery for ruptured intracranial aneurysms – experience from 800 consecutive cases. Acta Neurochir 1982;63:125-33
4. Lefranc i wsp. Expression of members of the calcium-binding S-100 protein family in a rat model of cerebral basilar artery vasospasm. J Neurosurg 2002; 97(2):408-15.
5. Węglewski A, i wsp. Zmiany stężenia białka S100B w surowicy krwi w udarze niedokrwiennym i krwotocznym mózgu w zależności od wielkości ogniska udarowego. Neurol Neurochir Pol 2005; 39(4):310-7.
6. Wiesmann M, i wsp. S-100 protein plasma levels after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Acta Neurochir 1997;139(12):1155-60.
7. Ząbek M. Krwawienie podpajęczynówkowe. W: Ząbek M.[red.]. Zarys neurochirurgii. PZWL 1999; 259-75.

STRESZCZENIE

Celem pracy jest określenie zależności poziomu białka S-100b w surowicy krwi u chorych po krwotoku podpajęczynówkowym (SAH) z pękniętego tętniaka mózgu od stanu klinicznego mierzonego w skalach Hunta-Hessa i WFNS oraz masywności krwotoku mierzonego skalą Fishera. Grupę badaną stanowi 59 osób w wieku 24÷84r.ż. (śr.52,5±12,3) leczonych w Klinice Neurochirurgii z powodu SAH z pękniętego tętniaka mózgu. Grupę kontrolną stanowiło 44 zdrowych ochotników w wieku 22÷58r.ż. (śr.33,5±9,37). Stwierdzono, iż poziom białka S-100b koreluje w sposób istotny statystycznie z ciężkością i masywnością krwotoku podpajęczynówkowego. Białko S-100b może być przydatnym markerem w SAH.

SUMMARY

The aim of our study was to evaluate connections between the protein S-100b plasma level and neurological status and severity of bleeding in patients after aneurysmal subarachnoid haemorrhage (aSAH) measured by their HH, WFNS and Fisher score. We investigated 59 patients after aSAH and 44 healthy volunteers as a control. Our study showed that in patients with aSAH, S-100b protein plasma level correlates significantly with their early neurological status and can be an useful marker of brain damage after aSAH.