

Zachowanie się poziomu endoteliny w surowicy chorych po udarze mózgu – doniesienie wstępne

Changes in the blood serum endoteline level following cerebral stroke – a preliminary report

KRYSTYNA PIERZCHAŁA, RADOSŁAW GAWLIK, ZOFIA PIELA

- Z: 1. II Kliniki Neurologii Śląskiej AM w Zabrze
2. Kliniki Chorób Wewnętrznych i Alergologii Śląskiej AM w Zabrze

STRESZCZENIE. *Oceniano poziom endoteliny u 21 chorych z świeżym udarem mózgu o etiologii niedokrwiennej i krwotocznej. Przeanalizowano jego zależność od rodzaju udaru, ciężkości przebiegu i współistniejącego nadciśnienia tętniczego. Stwierdzono znamienne podwyższenie poziomu ET w udarach krwotocznych, udarach o ciężkim przebiegu i dużych deficytach końcowych oraz przy współistniejącym nadciśnieniu tętniczym.*

SUMMARY. *Endoteline level was assessed in 21 patients soon after a cerebral stroke if either ischemic or hemorrhagic etiology. Relationship between endoteline levels on the one hand, and the type of stroke, its severity, and the presence of arterial hypertension, on the other hand, was analyzed. A significant increase in ET level was found in hemorrhagic strokes, strokes with a severe course and marked residual deficits, and in cases of concurrent arterial hypertension.*

Słowa kluczowe: endotelina / udar mózgu
Key words: endothelin / cerebral stroke

Endotelina (ET), niedawno odkryty silny peptyd naczynioskurczowy, jest produkowana przez komórki śródbłonna [12]. Jej obecność wykryto również w płynie mózgowo-rdzeniowym i astrocytach [2]. Stanimirovic i McCarron sugerują, że peptyd ten odgrywa znaczącą rolę w patogenezie udaru niedokrwinnego, jak również uczestniczy w zmianie przepuszczalności bariery krew–mózg [8]. W pojedynczych opublikowanych badaniach, autorzy stwierdzali podwyższony poziom endoteliny w krwotokach podpajęczyczych [7], natomiast brak jest badań nad zachowaniem się ET w krwotokach śródmózgowych.

CEL

Celem tej pracy była ocena zachowania się ET w krwotocznych i niedokrwiniennych udarach mózgu.

BADANE OSOBY I METODA

Grupa badana. W pierwszej dobie zachorowania z powodu udaru mózgu u 21 chorych skierowanych do II Kliniki Neurologii wykonano oznaczenie poziomu ET w surowicy krwi. Jednocześnie, po rutynowej ocenie stanu klinicznego, wykonano badanie komputerowe głowy, co pozwoliło rozpoznać u 8 osób udar krwotoczny, a u pozostałych 13 – udar niedokrwinienny. Średni wiek chorych w badanej grupie chorych wynosił 67,4 lat ($\pm 8,1$). Było wśród nich 13 mężczyzn i 8 kobiet. U 16 osób w chwili zachorowania odnotowano znaczące podwyższenie ciśnienia tętniczego ($RR > 180/105$ mmHg), u pozostałych, zgodnie z kryteriami WHO, stwierdzono normotonię. Stan 12 osób, u których badaniem przedmiotowym stwierdzono porażenie połowicze, określono jako

Tablica 1. Ogólna charakterystyka badanych

Grupy badane	Poziom endoteliny (pmol/ml)	Wiek badanych	Hypertonia (RR > 140/90)	Stan początkowy		Efekt końcowy	
				ciężki	zadowalający	niezadowalający	dobry
Udar niedokrwienny (n=13)	16,76 ± 1,42	68,69 ± 11,1	8	5	8	7	6
Udar krwotoczny (n=8)	23,5 ± 0,5	66,15 ± 5,25	8	8	0	8	0
Grupa kontrolna (n=6)	13,83 ± 2,78	64,83 ± 9,17	2	–	6	–	–

ciężki. U pozostałych niedowład był średnio lub mniej nasilony i zaliczono ich do grupy o zadowalającym stanie zdrowia. Po upływie miesiąca dokonano ponownej oceny stanu klinicznego i kwalifikacji do dwu podgrup. Chorych, którzy samodzielnie się poruszali zaliczono do podgrupy ze stanem dobrym. Drugą podgrupę stanowili chorzy, u których stopień nasilenia zespołu piramidowego uniemożliwiał samodzielne poruszanie się. Zaliczono ich do podgrupy o niezadowalającym stanie zdrowia (tabl. 1).

Oznaczenia ET dokonywano metodą radioimmunologiczną posługując się zestawem firmy Amersham (Wielka Brytania). Krew pobierano z żyły łokciowej do próbki zawierającej 7,5 mM EDTA. Po odwirowaniu do momentu oznaczenia surowicę przechowywano w temperaturze -20°C .

Grupę kontrolną stanowiło 6 osób bez objawów choroby ośrodkowego układu nerwowego o średniej wieku $64,8 \pm 9,2$ lat. U dwóch osób stwierdzono miernego stopnia nadciśnienie tętnicze (RR < 170/100).

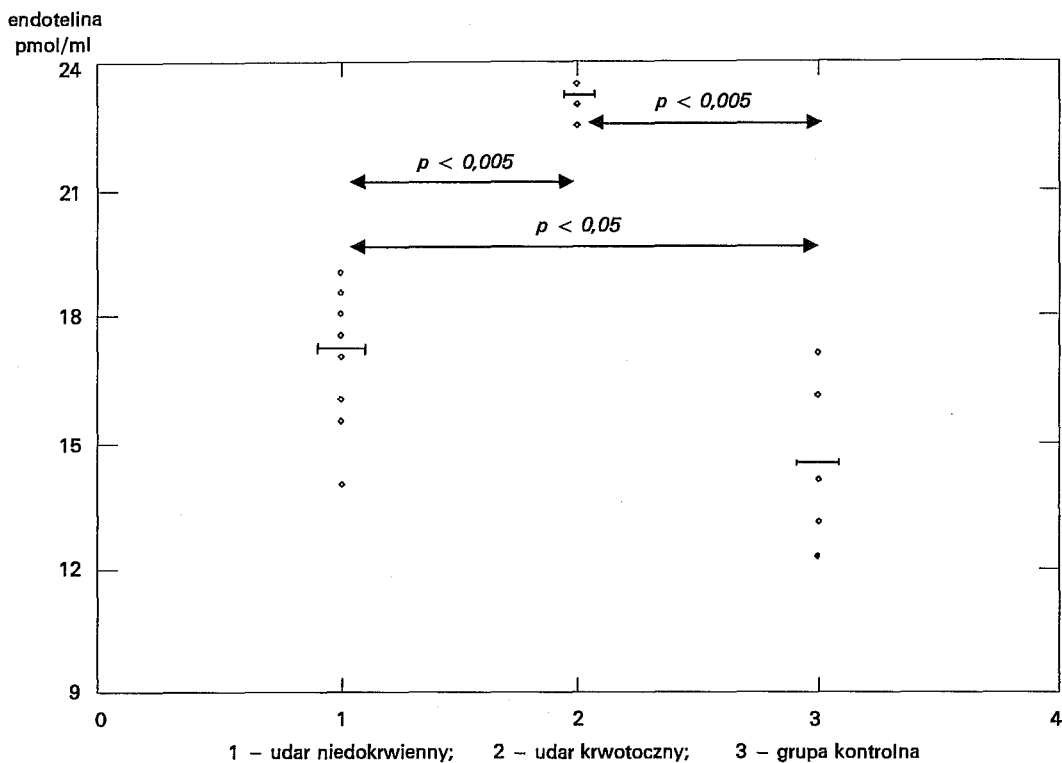
W analizie statystycznej posłużono się testem analizy wariancji, przyjmując za poziom istotności $p < 0.05$ [3].

WYNIKI

Średni poziom ET w grupie kontrolnej złożonej z osób zdrowych wynosił $13,83 \pm 2,8$,

w podgrupie chorych z udarem niedokrwiennym $16,8 \pm 1,4$, zaś w podgrupie z udarem krwotocznym był najwyższy i wynosił $23,5 \pm 0,5$ (rys. 1).

Różnice średnich poziomów ET w grupach osób z udarem mózgu były znamienne wyższe w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0.005$) oraz znamienne wyższe w udarach krwotocznych w porównaniu do udaru niedokrwiennego $p < 0.005$. U wszystkich chorych w podgrupie z udarem krwotocznym zachorowaniu towarzyszyło nadciśnienie tętnicze. Ich stan kliniczny w chwili zachorowania oceniano jako ciężki, a stan zdrowia po miesiącu leczenia był niezadowalający. Podgrupa chorych z udarem niedokrwiennym była bardziej zróżnicowana. U ośmiu chorych w chwili zachorowania stwierdzono podwyższone ciśnienie tętnicze. Średni poziom ET w tej podgrupie był wyższy ($17,2 \pm 1,5$) niż u chorych z normotonią ($16,1 \pm 1,7$). Różnica nie była znamieną statystycznie. Uwzględniając stopień nasilenia objawów ubytkowych z zakresu o.u.n. w chwili zachorowania na niedokrwienny udar mózgu stwierdzono w podgrupie ze stanem ciężkim znamienne ($p < 0.05$) wyższy poziom ET ($17,37 \pm 1,5$) niż u osób ze stanem zadowalającym ($15,8 \pm 1,2$). Taki sam poziom znamienności różnic ($p < 0.05$) odnotowano dla średnich poziomów ET w podgrupie o niezadowalającym ($17,9 \pm 1,3$) i dobrym



Rysunek 1. Poziom endoteliny w surowicy badanych chorych w zależności od typu udaru

($15,5 \pm 1,3$) stanie klinicznym po miesiącu od zachorowania. Mimo podobnego nasilenia objawów klinicznych w dniu zachorowania (stan ciężki) w obu postaciach udarów, krwo-

tokowi towarzyszyło znamienne podwyższenie średniego poziomu ET ($23,5 \pm 0,5$ pmol/ml, $p < 0,005$) w porównaniu z średnim poziomem ET w udarach niedokrwiennych.

Tablica 2. Średnie poziomy endoteliny w surowicy chorych w zależności od rodzaju udaru i stanu klinicznego badanych

Badane grupy	Stan kliniczny				Nadciśnienie tętnicze	
	początkowy		końcowy		obecne	brak
	ciężki	dobry	niezadowalający	dobry		
Udar niedokrwienny (n=13)	$17,37 \pm 1,5$ (n=8) a	$15,8 \pm 1,12$ (n=5) b	$17,85 \pm 1,3$ (n=7) e	$15,5 \pm 1,3$ (n=6) f	$17,2 \pm 1,45$ (n=8) i	$16,1 \pm 1,7$ (n=5) j
Udar krwotoczny (n=8)	$23,5 \pm 0,5$ (n=8) c	0 (n=0) d	$23,5 \pm 0,5$ n=8 g	0 (n=0) h	$23,5 \pm 0,5$ (n=8) k	–

ab, ef – $p < 0,05$
ac, eg, ik – $p < 0,005$

Chorzy z udarem niedokrwinnym, mimo stwierdzenia w badaniu kontrolnym nadal niezadowolającego stanu zdrowia, podobnie jak u chorych z krwotokiem mózgowym, mieli znamienne niższy średni poziom ET ($17,85 \pm 1,3$, $p < 0.005$).

OMÓWIENIE

Naczynia śródmózgowe wykazują wybitną czułość na działanie ET [6], jak również ET jest produkowana przez ich śródbłonek [14]. Te czynniki wpływają na wielkość obszaru uszkodzenia mózgu. Benfenati wykazał w eksperymencie zwierzęcym, że dotknięta iniekcją ET wyzwała ischemiczne uszkodzenie mózgu [1]. Przypuszcza, że dzieje się to w związku ze zmianą wrażliwości błony komórkowej neurocyta na neurotransmitery (glutaminy lub asparginy) lub zmianę poziomu ich wydzielania [5]. Giuffrida i wsp. sugerują, że wzrost wewnątrzkomórkowego wapnia indukuje uszkodzenie receptorów aminokwasowych neurocytów [4].

Wykazane przez kilku autorów podwyższenie poziomu ET w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych z krwawieniem podpajęczym jest różnie interpretowane. Mówi się o ET jako markerze reakcji naczynioskurczowej, towarzyszącej pęknięciu malformacji naczyniowej, jak również nie wyklucza się możliwości jej uwalniania w następstwie ingerencji chirurgicznej [7].

We własnych badaniach stwierdzono znamienne wyższy niż w kontroli poziom ET u chorych, niezależnie od postaci udaru. Wskazuje to na udział ET w patogenezie ostrych epizodów naczyniowych mózgu. W udarach krwotocznych poziom ET, będąc znamienne wyższy niż w zawałach mózgu (nawet o ciężkim przebiegu klinicznym) wskazuje na nasilenie patologii naczyniowej w krwotokach, których markerem jest m.in. ET. Jednocześnie analiza poziomu ET u chorych z nadciśnieniem tętniczym i normotonią wskazuje na wpływ podwyższonego ciśnienia tętniczego na poziom ET. Wobec tego nie można wykluczyć wpływu nadciśnienia tętni-

czego, które stwierdzano u wszystkich chorych z krwotokiem mózgowym, na wynik pomiarów ET w tej grupie chorych. Dopuszcza się również możliwość pośredniczenia adrenaliny w uwalnianiu ET w stresie, jakim jest również udar mózgu [13].

Poziom ET w grupach chorych o różnym nasileniu objawów zejściowych udaru potwierdza przypuszczenie o związku stężenia ET z wielkością obszaru niedokrwienia, stopniem uszkodzenia drobnych naczyń i bariery krew-mózg, który obserwował Ziv i wsp. [15].

Badając ogniska zawałowe stwierdzono wyższy poziom ET w jego centrum niż na obrzeżu, co wg autorów zabezpiecza resztkową perfuzję [10], czyli potwierdza udział ET w lokalnej regulacji krążenia mózgowego. Yamashita uważa, że ET bierze udział w obumieraniu neuronów [11], a inni autorzy sugerują, że ET wpływa na wzrost aktywności astrocytów [9].

Obserwowana zmiana stanu metabolicznego i czynnościowego neurocytów i astrocytów, zachodząca pod wpływem ET [5], może być przyczyną napadów drgawkowych towarzyszących udarom, jak również jest odpowiedzialna za wielkość ischemicznej gliozy i tym samym świadczy o wielkości końcowej blizny poudarowej i deficytu neurologicznego. Wskazują na to również wyniki naszej pracy.

WNIOSEK

1. Poziom ET w surowicy jest znamienne podwyższony u chorych z udarami mózgu, w porównaniu z poziomem u osób zdrowych i zależy od rodzaju udaru, jak i wielkości ogniska udarowego, ocenianego poprzez wielkość końcowego deficytu neurologicznego.

PIŚMIENNICTWO

1. Benfenati F., Fuxe K. i wsp.: A new model of focal forebrain ischemia based on endothelin-1 microinjections in the rat neostriatum. XLIII Congresso Nazionale Societa Italiana di Fisiologia, 1991, 79.

2. Duriev. Trautmann O. i wsp.: Nitric oxide and endothelin secretion by brain microvessel endothelial cells: regulation by cyclic nucleotides. *I-Cell-Physiol.* 1993, Apr., 155, 1, 104–111.
3. Fleiss J.L.: Statistical method for rates and proportions. I Wiley a Sons, New York 1981.
4. Giuffrida R., Bellomo M. i wsp.: Ischemia – Induced Changes in the Immunoreactivity for Endothelin and Other Vasoactive Peptides in the Brain of the Mongolian Gerbil. I. *Cardiovasc. Pharmacol.* 1992, 20, 12, 541–544.
5. Gross P.M., Weaver D.F. i wsp.: Potent metabolic stimulation of septal gray and cerebral white matter in vivo by intraventricular Endothelin and nitric oxide. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1993, 3, 975–981.
6. Hardebo J.E., Kahrstrom J. i wsp.: Endothelin is a potent constrictor of human intracranial arteries and veins. *Blood Vessels* 1989, 26, 249–253.
7. Kraus G.E., Bucholz R.D. i wsp.: Cerebrospinal fluid endothelin-1 and endothelin-3 levels in normal and neurosurgical patients. A clinical study and literature review. *Surg. Neurol.* 1991, 35, 20–29.
8. Stanimirovic D.B., McCarron R. i wsp.: Endothelins release ⁵¹Cr from cultured human cerebrovascular endothelium. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1993, 26, 191, 1, 1–8.
9. Webb D.J.: Endothelin receptors cloned, endothelin converting enzyme characterized and pathophysiological roles for endothelin proposed. *J. Vasc. Med. Biol.* 1990, 2, 171–215.
10. Willette R.N., Ohlstein E.M. i wsp.: Transient forebrain ischemia alters actually endothelin receptor density and immunoreactivity in Gerbil brain. *Life Sci.* 1993, 52, 1, 35–40.
11. Yamashita K., Kataoka Y. i wsp.: Increased production of endothelin in the hippocampus of stroke-prone spontaneously hypertensive rats following transient forebrain ischemia, histochemical evidence. *Cell. Mol. Neurobiol.* 1993, Feb., 13, 1, 15–23.
12. Yanagisawa M. i wsp.: A potent novel vasoconstrictive peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988, 332, 411–415.
13. Yanagisawa M., Masali T.: Endothelin, a novel endothelium – derived peptide. *Pharmacological activities, regulation and possible roles in cardiovascular control.* *Biochem. Pharmacol.* 1989, 38, 1877–1883.
14. Yoshimoto S., Ishizaki Y. i wsp.: Cerebral microvessel endothelium is producing endothelin. *Brain Res.* 1990, 508, 283–285.
15. Ziv L., Fleninger G. i wsp.: Increased plasma endothelin-1 in acute ischemic stroke. *Stroke* 1992, Jul., 23, 7, 1014–1016.

*Adres: Dr Krystyna Pierzchała, II Klinika Neurologii Śl. AM,
ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze*