

Przydatność białka S-100 w monitorowaniu uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w czasie operacji usunięcia podnerkowego tętniaka aorty brzusznej

The usefulness of S-100 protein for assessment of brain injury during abdominal aneurysmectomy

Krzysztof Ziaja¹, Grzegorz Biolik¹, Danuta Kokocińska², Wacław Kuczmik¹, Damian Ziaja¹, Henryka Chmurzewska¹

¹Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyni, Śląska Akademia Medyczna, Katowice (Department of General and Vascular Surgery, Medical University of Silesia, Katowice Poland)

²Katedra i Oddział Kliniczny Chirurgii Ogólnej i Koloproktologicznej, Śląska Akademia Medyczna, Sosnowiec (Department and Clinical Ward of General Surgery and Coloproctology Medical University of Silesia)

Streszczenie

Wstęp: Zakleszczenie, jak i zdjęcie zacisku naczyniowego z aorty w czasie elektywnej operacji usunięcia tętniaka aorty brzusznej zaburza przepływ krwi w wielu narządach, również w ośrodkowym układzie nerwowym. Praca ma charakter doniesienia wstępnego i jej zasadniczym celem jest ocena negatywnego wpływu zakleszczenia oraz okresu bezpośrednio po zdjęciu zacisku aortalnego na ośrodkowy układ nerwowy w czasie chirurgicznego leczenia tętniaków o lokalizacji podnerkowej.

Materiał i metody: Badanie przeprowadzono w grupie 16 pacjentów z podnerkowym tętniakiem aorty brzusznej poddanych elektywnej operacji. Ocenie poddano zmiany stężenia białka S-100 we krwi obwodowej w próbkach pobieranych z żyły szyjnej w czasie zakleszczenia, jak i po zdjęciu zacisku z aorty.

Wyniki: W 8 przypadkach obserwowano sukcesywny wzrost stężenia białka S-100 w kolejnych próbkach po zaciśnięciu aorty. W trzech kolejnych próbkach po gwałtownym wzroście stężenia S-100 w pierwszej minucie od zaciśnięcia aorty w czasie kolejnych pomiarów obserwowano jego sukcesywny spadek. Tylko w 1 przypadku stwierdzono normalizację stężenia białka S-100 po 10 minutach od momentu zakleszczenia aorty. W 5 przypadkach nie obserwowano statystycznie istotnej różnicy w zmianach stężenia białka S-100 w czasie kolejnych pomiarów. W 3 przypadkach obserwację wydłużono, oceniając zmiany stężenia białka S-100 w próbkach krwi pobieranych po zdjęciu zacisku z aorty. We wszystkich tych przypadkach stwierdzono wyższe stężenia białka S-100 w odniesieniu do pierwszej badanej próbki. U 2 chorych w kolejnych pomiarach stwierdzono wzrost stężenia białka S-100. Tylko u 1 chorego stwierdzono stałe stężenie białka S-100 w czasie kolejnych pomiarów.

Wnioski: 1. Zmiany wartości stężenia białka S-100 wykazują ścisły związek z wartościami ciśnienia tętniczego i w sposób pośredni wskazują na nasilenie zmian uszkodzających, jakie powstają w obrębie ośrodkowego układu nerwowego w czasie chirurgicznego leczenia podnerkowych tętniaków aorty brzusznej. 2. Zarówno wzrost ciśnienia tętniczego w czasie zakleszczenia oraz jego następowy spadek w okresie po zdjęciu zacisku z aorty wywierają niekorzystny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, dlatego w czasie obu manewrów należy w jak najmniejszy możliwy sposób wpływać na zmianę wartości ciśnienia systemowego. 3. Nie można w sposób precyzyjny określić klinicznych objawów ani wielkości uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego, jakie dokonują się w czasie manewrów zakleszczenia i zdjęcia zacisku z aorty na podstawie oceny zmian w stężeniu białka S-100.

Słowa kluczowe: białko S-100, udar mózgu, tętniak aorty brzusznej, powikłania

Abstract

Background: The clamping and declamping of the aorta during elective abdominal aneurysmectomy lead to severe disturbances in blood circulation in different organs and in the brain especially. The aim of this pilot study is an assessment of the negative influence of clamping and declamping on the aorta on the brain function during elective surgery of infra-aortic aneurysms.

Material and methods: An investigation was performed on a 16 patient group with infrarenal aortic aneurysm who were treated electively. We estimated changes in blood concentration of S-100 protein received from the jugular vein in several samples after the clamping and declamping of the aorta.

Results: In 8 cases we observed progressive growth of S-100 concentration after clamping of aorta in following samples. In all of them it was statistically significant. In the next 3 cases we observed a violent growth in S-100 concentration in the first minute after clamping and progressive decreasing of its concentration in the following samples. Only in one patient we observed normalization of S-100 concentration after a 10 minute period, to the level observed before clamping of the aorta which was very interesting. In 5 cases statistically significant changes in the S-100 concentration were not observed. In next three cases investigations were extended for ten minutes after the declamping of the aorta. In these cases was an increase in the concentration of S-100 in the following samples observed — in respective to the first blood sample examination results. In two cases from this group the following augmentation of S-100 was observed. Only one patient had constant concentration of S-100 during all time of observation.

Conclusions: 1. Changes in S-100 protein concentration are high related to blood pressure and indirectly point to the intensification of brain injury during infra-renal aneurysm repair. 2. Both the growth of blood pressure at the time of clamping and the sequence which falls after declamping result in an unfavorable effect onto the central nervous system. So at the time of these maneuvers blood pressure changes should be minimalised. 3. There is no possibility to measure clinical signs and total brain injury at the time of clamping and declamping of aorta on the basis of changes in S-100 protein blood concentration.

Key words: S-100 protein, brain injury, abdominal aortic aneurysm, abdominal aneurysmectomy, stroke, complications

Wstęp

Operacyjne leczenie tętniaków aorty brzusznej jest dużym wyzwaniem nie tylko dla chirurga. Stanowi ono przede wszystkim duże zagrożenie dla samego pacjenta. Wiek, stan ogólny, współistniejące choroby i związane z nimi obciążenia niosą ze sobą bardzo duże ryzyko powikłań w czasie operacji, jak i w okresie pooperacyjnym. Istnieje wiele tzw. krytycznych momentów operacji, z których najbardziej istotne są: moment zakleszczenia oraz zwolnienia zacisku z aorty [1, 2]. Nasilenie zaburzeń oraz siła ich destrukcyjnego oddziaływania na tkanki i narządy uzależniona jest od miejsca zakleszczenia [1]. Na podstawie wielu opracowań wiadomo, że śmiertelność w przypadku planowego leczenia tętniaków ponadnerkowych, gdzie istnieje konieczność wysokiego zakleszczenia aorty, wynosi około 30%, podczas gdy w przypadku tętniaków podnerkowych, gdzie nie dochodzi do upośledzenia ukrwienia narządów górnego piętra jamy brzusznej, śmiertelność nie przekracza 2–5% [1–3].

Odpowiedź hemodynamiczna organizmu pacjenta na oba manewry, tj. zakleszczenie i zdjęcie zacisku z aorty jest zmienna i nie zawsze do przewidzenia. Wynika to między innymi z odmiennej dystrybucji krwi w obu obszarach — czyli powyżej i poniżej miejsca zakleszczenia — oraz od wydolności i efektywności układów kompensacyjnych w obrębie naczyń krążenia obocznego. Im niżej względem tętnic nerkowych dochodzi do zakleszczenia aorty, tym mechanizmy kompensacyjne są bardziej wydolne z powodu udziału większej liczby naczyń głównie trzewnych w krążeniu obocznym.

Należy jednak pamiętać, że opisane zaburzenia dotyczą nie tylko układu krążenia, ale mają charakter układowy, często łączą się z nasilonymi zaburzeniami w zakresie gospodarki hormonalnej i wodno-elektrolitowej [6, 12, 16] (ryc. 1).

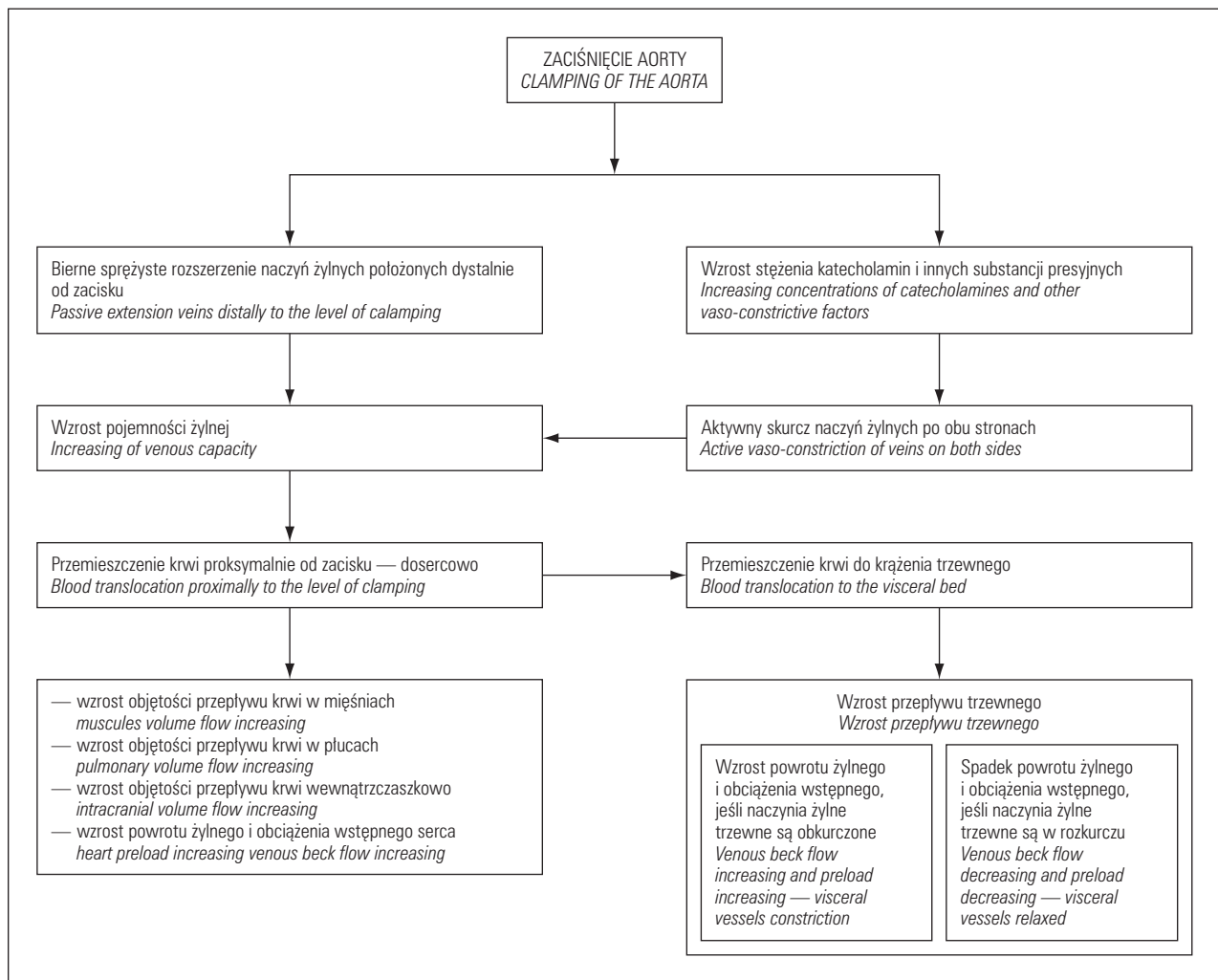
Introduction

Elective abdominal aneurysmectomy is a great challenge not only for operating surgeon but especially for the patient undergoing the operation. Age, general condition, concomitant diseases and disorders have a great influence on the number and kind of complications. There are several so called "critical points" during operation, the most important are two of them: the clamping and declamping of the aorta [1, 2]. The intensification of disorders or destructive effects on organs and tissues both of these techniques are dependent on the level of clamping [1]. In many observations there was shown that for elective surgery the general mortality for suprarenal aortic aneurysmectomy is assessed at about 30% while the same mortality for infrarenal aneurysmectomy — where the organ perfusion is not so disturbed — is assessed only at only 2–5% [1–3].

Haemodynamic answer for both maneuvers — clamping and declamping of the aorta — is not predictable very often. This is a consequence of different blood distribution in supra- and infrarenal compartments on one hand and different possibilities of blood outflow for both regions on the other. When the level of clamping is distal to renal arteries compensating mechanisms are more effective because the greater number of collateral arteries from visceral bed are a conduit in blood distribution.

Changes and disturbances are not limited only to the cardiovascular system but they give other systemic changes like acid-base equilibrium or water-electrolyte balance disturbances [6, 12, 16] (Fig. 1).

In many papers are published the disadvantages of general anesthesia for central nervous system independent of the kind of surgical operation [1, 6–10]. In many further observations it was noticed that most of these disadvantages are a consequence of prolonged hypotonia during general analgesia [1–3, 9, 10].



Rycina 1. Układowa odpowiedź hemodynamiczna na zakleszczenie aorty powyżej odejścia pnia trzewnego według Gelmana [4]
Figure 1. Systemic answer for suprarenal clamping of the aorta according to Gelman [4]

Od wielu lat w pojawiają się doniesienia na temat uszkadzającego wpływu znieczulenia ogólnego na ośrodkowy układ nerwowy niezależnie od rodzaju przeprowadzanego zabiegu chirurgicznego [1, 6–11]. W wielu badaniach dowiedziono, że większość niekorzystnych następstw znieczulenia ogólnego na ośrodkowy układ nerwowy wiąże się mniej lub bardziej z wahaniami ciśnienia tętniczego, głównie jednak z przedłużającą się hipotonią [1–3, 9, 10].

Podobnie wiele opracowań dotyczy niekorzystnych następstw i incydentów mózgowych u chorych poddanych operacjom pomostowania naczyń wieńcowych, u których stwierdzono współistnienie zmian zawężających w obrębie tętnic domózgowych [12, 13]. Dodatkowo w wielu z tych opracowań wskazuje się na związek między stopniem zwężenia i rodzajem blaszki miażdżycowej a częstością poważnych uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego, jako bezpośrednich następstw przeprowadzonego leczenia operacyjnego [13].

Pierwsze doniesienia dotyczące niekorzystnych incydentów mózgowych związanych z operacyjnym leczeniem tętniaków aorty piersiowej pochodzą z końca lat 90. XX wieku [2–5, 14]. Badania poruszające podobne

A similar number of publications indicates that the same brain disturbances are observed in cardiovascular patient who have serious stenotic alterations in cerebral arteries [12, 13]. There is observed high correlation between type of plaque and number of micro-emboli or between grade of stenosis and numbers of post operating strokes [13].

The first reports about brain injury for operation of thoracic aneurysm were published in last decade of XX century [2–5, 14]. Investigation for abdominal aneurysmectomy and brain injury are not frequent. This paper is one of the first which describes the problem of brain injury during operations on infra-renal aortic aneurysms.

Structure of S-100 astroglial proteins

Human S-100 protein isolated from astroglial cells belongs to family of acidic calcium-binding protein with mass between 21000 to 24000 Da [15, 16]. There are two types of this protein: Beta-beta isomer which is called S-100b homodimer and Alfa-beta called S-100a heterodimer [16]. The greatest concentration of both isoforms is observed inside astroglial cells. Both of them are very sensitive markers of brain injury due to hypoxia or ischaemic disturbances,

problemy w odniesieniu do brzuszego, podnerkowego odcinka aorty przeprowadzane są rzadko. Przedstawiona praca jako jedna z pierwszych opisuje zagadnienie uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w czasie planowego leczenia tętniaków aorty brzusznej o lokalizacji podnerkowej.

Struktura białek z rodziny S-100

Białko S-100, izolowane z komórek astrogleju ludzkiego, należy do grupy białek kwaśnych, zawierających w swej strukturze wapń [15, 16]. Jego ciężar zawiera się w przedziale od 21 000 do 24 000 daltonów i występuje w postaci dwóch izoform: izomeru beta-beta (BB), określanego jako homodimer S-100b, oraz izomeru alfa-beta (AB), określanego jako heterodimer S-100a [16]. Największą koncentrację obu izomerów stwierdza się w cytozolu komórek astrogleju. Obie izoformy są czułym wskaźnikiem uszkodzenia mózgu na tle niedotlenienia i niedokrwienia, stąd bardzo często, w sposób bardzo precyzyjny, na podstawie oceny zmian stężenia tego białka w czasie można przewidywać przebieg udarów niedokrwienych mózgu [7–11, 17]. Ponadto, istnieje dość znaczna grupa nowotworów pierwotnych, jak i przerzutowych ośrodkowego układu nerwowego, których obecność można wykryć lub monitorować oceniając zmiany stężenia białka S-100 (szczególnie dotyczy to czerniaka złośliwego). Wreszcie ocena stężenia białka S-100 pozwala na bardzo precyzyjną ocenę integralności bariery krew–mózg.

Nie do końca poznano mechanizm, w jaki białko z wnętrza komórki glejowej przenika do krwi obwodowej. Zakłada się tu dwa mechanizmy przenikania. W pierwszym — na skutek uszkodzenia astrogleju dochodzi do uwolnienia białka S-100 do przestrzeni pozakomórkowej, a stąd do płynu mózgowo-rdzeniowego, dalej poprzez spłoty żyłne oponowo-rdzeniowe wraz z przesączanym płynem mózgowo-rdzeniowym białko S-100 jest absorbowane do krwi obwodowej. Drugi mechanizm jest bardziej skomplikowany: uwolnione do przestrzeni międzykomórkowej białko S-100 na skutek uszkodzenia bariery krew–mózg, jest bezpośrednio absorbowane przez kapilary zawarte w astrogleju, na zasadzie transportu czynnego [15, 16].

Cel pracy

Praca ma charakter doniesienia wstępnego i jej zasadniczym celem jest ocena negatywnego wpływu zakleszczenia oraz okresu bezpośrednio po zdjęciu zacisku aortalnego na ośrodkowy układ nerwowy w czasie chirurgicznego leczenia tętniaków o lokalizacji podnerkowej.

Materiał i metody

Obserwację przeprowadzono w grupie 16 chorych poddanych planowej operacji usunięcia podnerkowego tętniaka aorty brzusznej w okresie od września 2000 do marca 2002 roku. Badana grupa obejmowała 5 kobiet i 11 mężczyzn wybranych losowo. Średni wiek badanych wynosił 64,66 roku (53–73 lata). Najczęściej współistniejącymi schorzeniami w badanej grupie były nadciśnienie tętnicze i choroba wieńcowa. Wszystkie choroby towarzyszą-

so exact observation of changes of these proteins gives possibility for prognosis of course of a stroke [7–11, 17]. Above this there are a great number of neoplasms, such primaries as metastatic, which could be recognized and followed by assessment of S-100 protein. In the end assessment of blood S-100 protein concentrations give rise to monitoring brain-blood barrier integrity.

It is not known how S-100 migrates from the glial cell to the blood across brain-blood barrier. There are two ways of migration proposed. The first one: the destruction of glial cell body leads to the release of S-100 to the intracellular space and than to the cerebrospinal fluid. The next together with cerebrospinal fluid S-100 is reabsorbed by the meningeal venous plexus. The second way is not clear and much more complicated. This hypothesis says that S-100 protein released from damaged glial cells is directly reabsorbed into the blood by the astroglial capillaries — active transport [15, 16].

The aim of the study

The aim of this pilot study is an assessment of the negative influence of the clamping and declamping of the aorta on brain function during elective surgery of infra-aortic aneurysms.

Material and method

An investigation was performed on a 16 person group who were operated in our clinic for infrarenal aneurysm between September of 2000 and March of 2002. There were 5 women and 11 men aged 64.66 years (range from 53 to 73) in investigated group. The most common concomitant disease in the investigated group were arterial hypertension and ischemic heart disease. All concomitant diseases and other burdens are presented in Table I. A critical stenosis one of the internal carotid arteries was presented only in three cases in the investigated group.

None of these patients had any signs and symptoms of TIA or stroke before. All patients were operated electively — aneurysmectomy with simple reconstruction using direct or forked bypass graft. It depended on presence of atheromatic changes in the iliac arteries such as atheromatic or aneurysmatic. The number and kind of reconstructions is presented in Table II.

During surgery 8 samples of blood from extra jugular vein were drawn — 5 ml of blood for each sample — in every case. In each patient the blood samples were collected at the same time intervals: The 1st before the clamping of the aorta, the 2nd 1 minute after, the 3rd — 3 minutes after clamping, the 4th — 10 minutes after clamping. In three cases observation was prolonged for several minutes: The 5th sample was taken just before the declamping of the aorta, the 6th sample was taken 1 minute after declamping, the 7th — after 3 minutes and the last one — 10 minutes after declamping. The received blood samples were removed by centrifugation during one hour and serum gained in this way was frozen at — 20 degrees Celsius.

ce oraz dodatkowe obciążenia dla badanej grupy pacjentów przedstawiono w tabeli I. Na uwagę zasługuje 3 chorych, u których przed operacją rozpoznano zmiany zawężające w obrębie pozaczaszkowego odcinka tętnic szyjnych wewnętrznych.

Żaden pacjent z tej grupy nie przeżył udaru mózgu, również wywiad w kierunku objawów przemijających napadów niedokrwiennych (TIA, *transient ischaemic attack*) był w tych przypadkach negatywny. Wszyscy chorzy byli leczeni planowo — przeprowadzono u nich zabieg usunięcia tętniaka aorty brzusznej z rekonstrukcją za pomocą wstawki prostej lub protezy rozwidlonej — zależnie od współistnienia zmian miażdżycowych lub tętniakowatych w obrębie tętnic biodrowych lub/i udowych (tab. II).

W czasie operacji u wszystkich chorych pobierano próbki krwi żyłnej w objętości 5 ml z żyły szyjnej zewnętrznej za pomocą cewnika wprowadzonego do jej światła. U każdego chorego próbki krwi pobierano w tych samych odstępach czasowych: I próbka — przed zakleszczeniem aorty, II — po 1 minucie od zakleszczenia, III — po 3 minutach od zakleszczenia, IV — po 10 minutach zakleszczenia aorty. Dodatkowo u 3 chorych przedłużono badanie, pobierając kolejne próbki: V — tuż przed zdjęciem zacisku z aorty, VI — w pierwszej minucie po odkleszczeniu, VII — po 3 minutach oraz VIII — po 10 minutach od zdjęcia zacisku z aorty. Pobrane próbki krwi w ciągu godziny odwirowywano, a otrzymaną w ten sposób surowicę zamrażano do temperatury -20°C . Równocześnie z pobieraniem próbek krwi wykonywano pomiary ciśnienia tętniczego przy użyciu tradycyjnego aparatu z mankietem na ramię.

Stężenie białka S-100 oznaczano metodą radioimmunologiczną. Do analizy statystycznej użyto testu *t*-Studenta dla porównania wartości średnich grup skojarzonych przy poziomie istotności $p < 0,01$.

Wyniki

Na podstawie otrzymanych wyników wyróżniono trzy grupy pacjentów (tab. III).

U 8 chorych z grupy badanej stwierdzono postępującą w czasie wzrost stężenia białka S-100 w surowicy w czasie kolejnych pomiarów po zakleszczeniu aorty. We wszystkich przypadkach obserwowany wzrost stężenia był istotny statystycznie (ryc. 2).

U 3 kolejnych chorych zaobserwowano gwałtowny wzrost stężenia białka S-100 w pierwszej minucie po zakleszczeniu, jednak w czasie kolejnych pomiarów obser-

Tabela I. Choroby współistniejące
Table I. Concomitant diseases

Choroby współistniejące <i>Concomitant diseases</i>	Liczba chorych <i>Number of patients</i>	Odsetek procentowy (%) <i>Percentage (%)</i>
Nadciśnienie tętnicze <i>Arterial hypertension</i>	9	56,25
Choroba wieńcowa <i>Heart ischaemic disease</i>	9	56,26
Przeżyty zawał serca <i>Myocardial infarction</i>	3	18,75
Zaburzenia rytmu serca <i>Arrhythmia</i>	2	12,5
Stan po CABG <i>CABG</i>	4	25
Stan po PTA <i>PTCA</i>	1	6,25
Przeżyty udar mózgu <i>Stroke</i>	3	18,75
Zwężenie tętnic szyjnych <i>Carotid artery stenosis</i>	3	18,75

CABG, *coronary artery bypass grafting*, pomostowanie tętnic wieńcowych
PTA, *percutaneous transluminal angioplasty*, angioplastyka tętnic wieńcowych

Tabela II. Rodzaj rekonstrukcji aorty
Table II. Type of aorta's reconstruction

Rodzaj rekonstrukcji <i>Type of reconstruction</i>	Liczba pacjentów <i>Number of patients</i>
Proteza prosta <i>Straight graft</i>	9
Proteza rozwidlona <i>Bifurcated graft</i>	6

S-100 concentration was estimated by using radioimmunoassay. The received data were statistically analyzed.

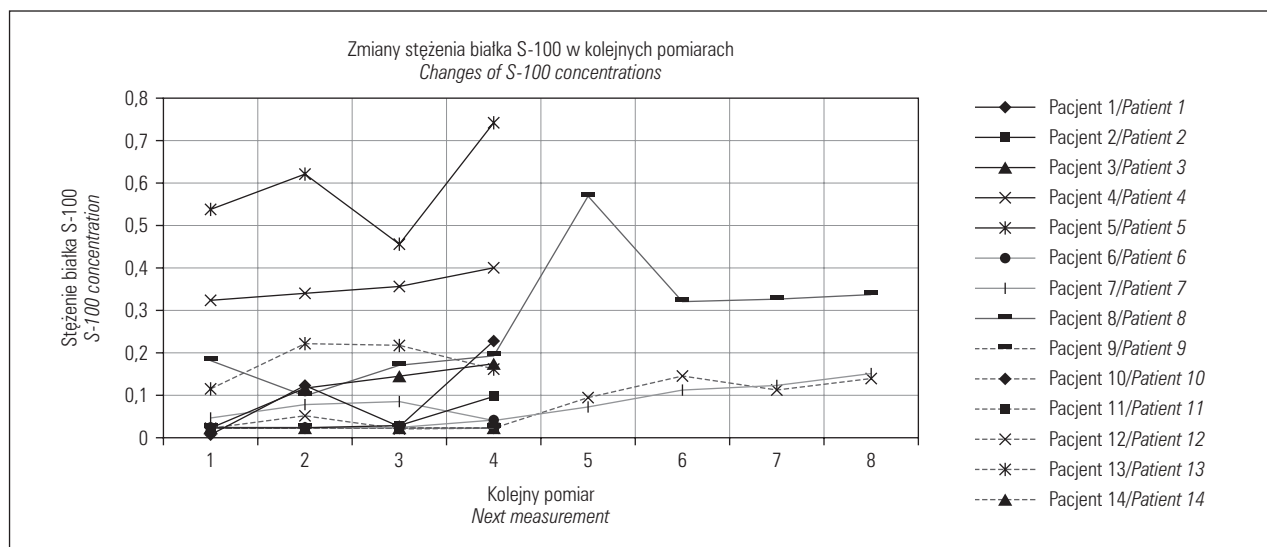
Results

On the basis of the received results all the patients were divided into three groups (Tab. III).

In 8 cases we observed progressive growth of S-100 concentration after the clamping of the aorta in the following samples. In all of them it was statistically significant (Fig. 2).

Tabela III. Rodzaje zmian stężenia białka S-100
Table III. Types of changes in concentrations S-100

Grupa <i>Group</i>	Liczba pacjentów <i>Number of patients</i>	Charakterystyka zmian stężenia białka S-100 <i>Changes in concentrations S-100</i>
I	8	Narastający wzrost stężenia białka S-100 w kolejnych pomiarach <i>Constant increasing of S-100 concentrations in following samples</i>
II	5	Brak zmian w stężeniu białka S-100 <i>Constant concentrations of S-100</i>
III	3	Początkowy wzrost, a następnie postępujący spadek stężenia białka S-100 <i>Increasing of S-100 concentration in first stage of observation and decreasing in following samples</i>



Rycina 2. Zmiana stężenia białka S-100 u badanych pacjentów
Figure 2. Changes of protein S-100 in our material

wowano stopniowy spadek jego stężenia. Co ciekawe, tylko u 1 chorego z tej grupy stężenie białka powróciło do normy po 10 minutach od momentu zakleszczenia aorty.

W 5 przypadkach nie zaobserwowano zmian istotnych statystycznie w stężeniu badanego białka.

W przypadku 3 chorych wydłużono obserwację o ocenę zmian w zakresie stężenia białka S-100 w okresie po zdjęciu zacisku z aorty. We wszystkich przypadkach stwierdzono wyjściowo znaczny wzrost stężenia białka S-100 w stosunku do wartości stężenia w próbce pobranej przed zakleszczeniem. U 2 chorych z tej grupy w kolejnych pomiarach po zwolnieniu zacisku obserwowano dalszy wzrost stężenia białka S-100. Tylko u 1 chorego wartość ta utrzymywała się praktycznie na stałym poziomie. Do opracowania statystycznego otrzymanych wyników posłużono się testem *t*-Studenta.

Nie stwierdzono występowania korelacji między obecnością zmian zawężających w obrębie pozaczaszkowego odcinka tętnic szyjnych wewnętrznych a wzrostem stężenia białka S-100. Podobnie nie stwierdzono istnienia korelacji między wartością stężenia białka S-100 a przebyłym udarem mózgu czy przebytymi objawami TIA. Dodatnią korelację stwierdzono między wartością ciśnienia skurczowego w chwili zakleszczenia a wzrostem stężenia białka S-100 tuż po zakleszczeniu i w kolejnych pomiarach. Stwierdzono brak korelacji między stężeniem hemoglobiny a wzrostem stężenia badanego białka. Nie wykazano również statystycznych znamiennych związków między zmianą wartości białka S-100 a śródoperacyjną utratą krwi.

Dyskusja

Ocena ryzyka powikłań mózgowych przed planowym leczeniem operacyjnym tętniaków aorty brzusznej w odcinku podnerkowym wciąż jest bardzo trudnym zagadnieniem. Na podstawie przeprowadzonych w ośrodku autorów niniejszej pracy pomiarów i dalszej ich analizy wynika, że istnieje bardzo wąska grupa czynników wy-

W następnych 3 przypadkach obserwowaliśmy gwałtowny wzrost stężenia S-100 w pierwszej minucie po zakleszczeniu i progresywny spadek jego stężenia w kolejnych próbkach. Tylko u jednego pacjenta obserwowaliśmy normalizację stężenia S-100 po 10 minutach od momentu zakleszczenia aorty — było to bardzo ciekawe.

W 5 przypadkach statystycznie istotnych zmian stężenia S-100 nie obserwowaliśmy.

W następnych trzech przypadkach badania zostały wydłużone o 10 minut od momentu zdjęcie zacisku z aorty. W wszystkich przypadkach obserwowaliśmy wzrost stężenia S-100 w kolejnych próbkach — w stosunku do wyników pierwszej próby. W dwóch przypadkach z tej grupy obserwowaliśmy dalszy wzrost stężenia S-100. Tylko u jednego pacjenta wartość ta utrzymywała się praktycznie na stałym poziomie. Do opracowania statystycznego otrzymanych wyników posłużono się testem *t*-Studenta.

Wszystkie korelacje między stężeniem białka S-100 a zmianami w tętnicach szyjnych wewnętrznych, a także między stężeniem białka S-100 a przebyłym udarem mózgu czy przebytymi objawami TIA, nie były istotne. Dodatnią korelację obserwowaliśmy między ciśnieniem skurczowym w chwili zakleszczenia a wzrostem stężenia białka S-100 w kolejnych próbkach. Nie obserwowaliśmy korelacji między stężeniem białka S-100 a utratą krwi.

Discussion

It is a great challenge to assess the risk of brain complications before an operation for elective surgery of an infrarenal abdominal aneurysm. On the basis of our investigations and further analyses we recognized that there are a very small number of factors which can have a bad influence on the central nervous system.

The main one seems to be a high systolic pressure at the time of the clamping of the aorta [2, 5, 13, 16]. It was confirmed in our investigations — there were noticed higher concentrations of S-100 in the following samples

wierających bezpośredni uszkadzający wpływ na ośrodkowy układ nerwowy w czasie planowych operacji.

Głównym, i jak się wydaje najważniejszym, jest wysoka wartość ciśnienia skurczowego w czasie zakleszczenia aorty [2, 6, 13–16]. Potwierdziły to pomiary autorów — zaobserwowano znamienne wyższe wartości stężenia białka S-100 w kolejnych pomiarach u chorych, u których dokonano zakleszczenia aorty przy wartościach ciśnienia skurczowego powyżej 140 mm Hg. Jednakże zarówno w grupie chorych, u których obserwowano wzrost stężenia białka S-100, jak i w pozostałych dwóch grupach występowały pacjenci, u których wartość ciśnienia skurczowego w momencie zakleszczenia miała wartość znamienne niższą. Nie do końca poznano, w jaki sposób nadciśnienie tętnicze częściej wywołuje zmiany uszkadzające w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Z pewnością duży wpływ wywiera uraz mechaniczny wynikający z gwałtownego wzrostu objętości krwi przy jednoczesnej redukcji pojemności łożyska naczyniowego [1, 2, 12, 16]. Uraz jest tym większy, im bliżej dosercowo zaciśnięta zostanie aorta, ponieważ możliwości dla odpływu krwi drogą krążenia obocznego w sposób zasadniczy zostają ograniczone. Z kolei wzrost ciśnienia tętniczego i uraz kompresyjny wywołują bardzo gwałtowną odpowiedź naczyń mózgowych na zasadzie procesów autoregulacji przepływu krwi. Zaobserwowano, że u chorych z długoletnim nadciśnieniem tętniczym, szczególnie w przypadkach nieleczonych lub źle leczonych, obserwuje się swoistą nadreaktywność procesów autoregulacji krążenia mózgowego, co z jednej strony ma z jednej strony chronić ośrodkowy układ nerwowy przed mechanicznym uszkodzeniem przy gwałtownych wzrostach wartości ciśnienia, z drugiej — samo w sobie działa niekorzystnie na mózg, zmniejszając jego ukrwienie [1, 8–11]. Być może to właśnie ten typ reakcji obronnej w okresie po zakleszczeniu aorty prowadzi do tak istotnego niedokrwienia i niedotlenienia ośrodkowego układu nerwowego, co odzwierciedla się wzrostem stężenia białka S-100.

Innym problemem związanym bezpośrednio z gwałtownym wzrostem ciśnienia tętniczego jest uruchomienie złogów cholesterolu ze zmian ateromatycznych czy wręcz oderwanie mniejszych lub większych fragmentów zmian miażdżycowych, co samo w sobie na zasadzie embolizacji prowadzi do patologii ośrodkowego układu nerwowego [12, 13].

Wśród kolejnych czynników wywierających uszkadzający wpływ na ośrodkowy układ nerwowy wymienia się zmiany zawężające w obrębie tętnic szyjnych wewnętrznych, zarówno w odcinku wewnątrz-, jak i pozaczaskowym [10, 12, 13]. Od dawna wiadomo, że współistnienie krytycznego zwężenia w pozaczaskowym odcinku jednej z tętnic szyjnych wewnętrznych niesie za sobą bardzo duże ryzyko okołoperacyjnego udaru mózgu szczególnie w przypadkach, w których zastosowano kardioplegię i krążenie pozaustrojowe [12, 13]. Również w wielu publikacjach opisuje się silny związek między morfologią samej blaszki, a ryzykiem zmian zatorowych w mózgu. Stąd bardzo często jednocześnie wykonuje się operacje plastyki zwężonych naczyń szyjnych z następową operacją

in patients who had a clamped aorta at 140 mm Hg or higher values of systolic pressure. However, in all groups there were patients who presented a growth of S-100 concentrations in the following samples despite significantly lower values of blood pressure before clamping. It was not recognized in which way the blood hypertension leads to brain injury. In fact the mechanical injury — the result of high values of blood tension and violent reduction of blood vessels capacity — plays the main role [1, 2, 12, 16]. The brain injury is so vast as the top of the clamp will be situated proximally to the heart because the possibility of blood outflow will be seriously reduced. On the other hand, the violent growth of blood pressure leads to a quick reduction on the basis of the auto-regulation of brain circulation [1, 8–11]. There was observed a special hypersensitivity and hyper-reactivity in the auto-regulation of brain circulation in patients with a long history of blood hypertension especially in patients with untreated hypertension. This mechanism could protect brain before mechanical injury from one side and damage the brain by a significant reduction of blood supply from the other. Perhaps this mechanism of defense reaction after clamping leads to a brain ischaemia so significant as it results enlargement of S-100 concentration.

Another problem related to the violent growth of blood tension is the setting in motion of cholesterol concretions and small parts of atheromatic plaques, which directly leads to brain pathology on the basis of embolization [12, 13].

The next problem which can result in a worse brain blood supply are stenotic changes in the carotid arteries both in extra- or intracranial parts [10, 12, 13]. It is well known that coexistence of critical stenosis in extra-cranial part of carotid arteries results in high risk of intraoperative stroke especially in patients who were treated with cardioplegia or extracorporeal circulation [12, 13]. In many papers there is shown a high correlation between plaque morphology and the risk of stroke. That is why in many centers carotid endarterectomy or carotid angioplasty is performed at the same time as coronary artery bypass grafting. For small aneurysms with a small probability of rupture there is recommended a carotid endarterectomy before an operation for abdominal aneurysm repair. But most patients are admitted to the vascular departments with symptomatic aneurysms, great aneurysms with high risk of rupture or with ruptured aneurysms when there are not possibilities to improve the brain's blood circulation. This is exactly the group of patients who are exposed on the complication from mentioned before organs. There is an indirect way of improve the brain circulation during operation for these patients such as relative blood hypertension in the Trendelenburg position, but not for all cases. Till the present day there are discussed possibilities of improving brain circulation in patients with hypovolemic shock, with low values of pressure extorting by high doses of catecholamines or in cases with ischaemic or thrombotic changes in lower extremities. The next risk factor which is related to high values of blood tension there is an in-

pomostowania naczyń wieńcowych. W przypadkach tętniaków brzusznych, bezobjawowych, tętniaków o małym ryzyku pęknięcia przy współistnieniu zmian w tętnicach szyjnych, zaleca się, by najpierw poprawić ukrwienie mózgu przez usunięcie zmian miażdżycowych w obrębie tętnic szyjnych, a dopiero potem w okresie możliwie najkorzystniejszym dla chorego planowo usunąć tętniaka aorty. Jednak znaczna część chorych trafia do klinik i na oddziały naczyniowe z tętniakami objawowymi, o dużych rozmiarach — z dużym ryzykiem pęknięcia, a niejednokrotnie z pękniętym tętniakiem, kiedy nie ma możliwości odroczenia operacji do czasu poprawy ukrwienia ośrodkowego układu nerwowego. Ta właśnie grupa chorych w sposób szczególny jest narażona na ryzyko powikłań ze strony wymienionych wcześniej układów. Jakkolwiek istnieją pośrednie, czasowe sposoby poprawy ukrwienia mózgu i jego protekcji przeciwudarowej u tych chorych, jak choćby operacje z zastosowaniem relatywnego nadciśnienia tętniczego z głową opuszczoną poniżej poziomu serca, to nie u wszystkich chorych można je zastosować [12, 13]. Do dziś dyskusyjna jest kwestia, czy można w ten sposób zwiększyć ukrwienie ośrodkowego układu nerwowego u chorych we wstrząsie, z niskimi wartościami ciśnienia tętniczego wymuszane dużymi dawkami amin presyjnych, jak również u chorych z niedokrwionymi, a często wykrzepionymi na obwodzie tętnicami kończyn dolnych. Innym ryzykiem, jakie niesie relatywne nadciśnienie w czasie operacji, jest zwiększone ryzyko mikrozatorowości w czasie zakleszczenia — przez opisywane wcześniej oderwane fragmenty blaszek miażdżycowych czy przez złogi cholesterolowe. Dodatkowo należy liczyć się z negatywnym wpływem tego typu postępowania na ukrwienie mięśnia sercowego, na stan naczyń wieńcowych, wielkość obciążenia wstępnego i następczego, co w konsekwencji może doprowadzić również do zawału serca [1]. W materiale autorów niniejszej pracy u żadnego pacjenta w okresie przed operacją w podwójnym kolorowym doplerze nie stwierdzono współwystępowania istotnego hemodynamicznie zwężenia w obrębie pozaczaszkowego odcinka tętnic szyjnych wewnętrznych.

W wielu doniesieniach naukowych, szczególnie publikacjach dotyczących leczenia operacyjnego tętniaków piersiowego odcinka aorty, zwraca się uwagę na bardzo niekorzystny wpływ niskich wartości ciśnienia tętniczego na ośrodkowy układ nerwowy, jak i na sam mięsień sercowy, tuż po zdjęciu zacisku aortalnego oraz długotrwałe utrzymywanie hipotonii w tym okresie [2–5, 14]. Niestety autorzy nie mogli zaobserwować i doświadczalnie potwierdzić tych spostrzeżeń w swoich badaniach w odniesieniu do tętniaków podnerkowych, gdyż u żadnego z operowanych pacjentów nie obserwowano hipotonii w okresie po zdjęciu zacisku. Jest to niewątpliwie zasługa właściwej opieki anestezjologicznej i zwiększenia podaży płynów w tym czasie, celem wypełnienia dysproporcji pomiędzy pojemnością łożyska a objętością krążącej krwi.

W przeprowadzonej w ośrodku autorów analizie stwierdzono występowanie dodatniej korelacji między wzrostem stężenia białka S-100 a występowaniem choroby wieńco-

creased risk of microembolization at the time of clamping — by the separated atheromatic plaques or cholesterol concrements. This type of complications can result in a poor heart blood supply which can lead to myocardial infarct [12]. In our group of investigated patients there was no one with significant stenotic changes in extra-cranial part of carotid arteries — all of them were examined by color-duplex-doppler before operation.

Similarly to blood hypertension, the blood hypotension can result in disturbances of the brain and heart, especially at the time of declamping of the aorta and after. Unfortunately in our investigations we could not observe this pathology because in no cases did the blood pressure fall below 90 mm Hg at that time [2–5, 14]. This is a great success of our anesthesiologists and the enlargement of fluids support in this time — for fulfill the disproportion between circulating blood and blood vessel capacity. We observed a positive correlation between S-100 concentration and the presence of coronary heart disease. There is not simple to recognize and explain this observation. Perhaps this is result of an incomplete circle of Willis closure or a worse blood supply the region which are excluded from Willis control, but which is most probably the correlation has an accidental relationship. We had not observed strokes in investigated group so there is no possibility to provide clinical intensification and character of brain injury on the basis of the observed changes in S-100 concentration. There is no possibility to recognize the degree of this risk of complications for the presence of morbidities in operated patients.

It was very interesting to observe the growth of S-100 concentrations in 3 cases of operated patients in a 10 minute period after the declamping of the aorta. It is important that in all 3 cases the initial level of S-100 — it means in a short time before declamping — was significantly higher than after 10 minutes post clamping. Therefore it was shown that a prolonged clamping of aorta had a constantly and monotonously bad influence on the brain — especially on the function of astroglial cells. In further observation we found a constant growth of S-100 concentration in 10 minutes period after declamping of the aorta. It confirmed that bad influence of hypotension on the brain blood perfusion even in the ranges of the so called permissible range. There is no possibility to confirm clear conclusions on the basis of three cases but it suggests that brain injury caused by mechanical force at the time of clamping goes down and that declamping and normalization of clinical signs and symptoms of circulation do not stop or reverse changes which were caused at the time of clamping.

The results of our investigation are a pilot study on the influence of the clamping and declamping of the aorta during elective aortic aneurysm repair. Perhaps our investigation can find methods of treatment aortic aneurysms which reduce or remove the bad influence of both surgical techniques onto the other organs, especially on the brain.

Conclusions

1. Changes in S-100 protein concentration are highly related to the blood pressure and indirectly point on

wej. Trudno jest określić charakter tego związku. Być może wynika on z faktu, że aż u około 30% populacji występuje tzw. niepełne zamknięcie koła Willisa w zakresie tętnic łączących tylnych oraz przednich. Być może właśnie fakt wzrostu stężenia białka — a więc większego uszkodzenia mózgu — wynika z gorszego ukrwienia obszarów niejako wyłączonych spod kontroli koła Willisa. Istnieje również prawdopodobieństwo, że koegzystencja choroby wieńcowej i zwiększonego uwalniania białka S-100 z komórek astrogleju ma jednak charakter wyłącznie przypadkowy. U nikogo nie zaobserwowano uszkodzenia mózgu w postaci udaru. Dlatego, mając na uwadze powyższe rozważania, autorzy zwracają uwagę, że na podstawie obserwowanych zmian w stężeniach białka S-100 nie można przewidzieć wielkości i rodzaju uszkodzeń, jakie się dokonały w obrębie ośrodkowego układu nerwowego ani siły ich późniejszej manifestacji klinicznej. Trudno również określić ryzyko wystąpienia tego typu powikłań w okresie przedoperacyjnym na podstawie analizy czynników ryzyka stwierdzanych u pacjenta.

Dosyć ciekawym zjawiskiem był postępujący wzrost stężenia białka S-100 u 3 pacjentów w okresie po zdjęciu zacisku naczyniowego z aorty. Co ciekawe, we wszystkich przypadkach zbadanych przez autorów wyjściowe stężenie S-100 tj. tuż przed zdjęciem klemu było znacząco wyższe niż wartości otrzymane po 10 minutach od momentu zakleszczenia aorty. Wynika z tego, że przedłużone zakleszczenie w sposób ciągły i jednolity niekorzystnie wpływa na ośrodkowy układ nerwowy — powodując zaburzenia w funkcji komórek astrogleju. Należy zwrócić uwagę, że w miarę upływu czasu od momentu zdjęcia klemu stężenie badanego białka dalej się podnosiło. Potwierdzałoby to fakt niekorzystnego wpływu na ośrodkowy układ nerwowy hipoperfuzji wywołanej spadkiem ciśnienia tętniczego jeszcze w zakresie tzw. dopuszczalnego przedziału wartości. Trudno jest wyciągać jednoznaczne wnioski na podstawie 3 zbadanych przypadków, ale sugeruje to, że uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego wywołane przez uraz kompresyjny w okresie zakleszczenia postępuje w czasie i że zdjęcie klemu oraz kliniczna normalizacja warunków krążenia — w postaci normalizacji ciśnienia tętniczego i przepływu obwodowego — nie odwraca i nie hamuje następstw uszkodzenia, jakie dokonało się w momencie zakleszczenia aorty.

Wyniki obserwacji przeprowadzonych przez autorów niniejszej pracy są badaniem wstępnym nad oceną skutków zakleszczenia i odklepowania aorty w czasie planowego leczenia tętniaków aorty brzusznej. Być może wyniki dalszych obserwacji pomogą znaleźć takie metody i takie rozwiązania, które zminimalizują lub wyeliminują niekorzystny wpływ postępowania chirurgicznego na inne narządy, w tym na ośrodkowy układ nerwowy.

Wnioski

1. Zmiany wartości stężenia białka S-100 wykazują ścisły związek z wartościami ciśnienia tętniczego i w sposób pośredni wskazują na nasilenie zmian uszkadzających, jakie powstają w obrębie ośrodkowego ukła-

du nerwowego w czasie chirurgicznego leczenia podnerkowych tętniaków aorty brzusznej.

2. Both the growth of blood pressure at the time of clamping and its decrease after declamping have an unfavorable effect on the central nervous system. So at the time of these manoeuvres blood pressure changes should be minimalised.
3. There is no possibility to measure clinical signs and total brain injury at the time of the clamping and declamping of the aorta on the basis of changes in S-100 protein blood concentration.

du nerwowego w czasie chirurgicznego leczenia podnerkowych tętniaków aorty brzusznej.

2. Zarówno wzrost ciśnienia tętniczego w czasie zakleszczenia oraz jego następowy spadek w okresie po zdjęciu zacisku z aorty wywierają niekorzystny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, dlatego w czasie obu manewrów należy w sposób możliwie jak najmniejszy wpływać na zmianę wartości systemowego ciśnienia tętniczego.
3. Nie można w sposób precyzyjny określić klinicznych objawów oraz wielkości uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego, jakie dokonują się w czasie manewrów zakleszczenia i zdjęcia zacisku z aorty na podstawie oceny zmian stężenia białka S-100.

Piśmiennictwo (References)

1. Szulc R. Znieczulenie i intensywne terapię. α -Medica Press, Cieszyn 1999: 145–178.
2. Dongen EP, Beck HT, Schepens MA i wsp. The influence of nitrous oxide to supplement fentanyl/low dose propofol anesthesia on transcranial myogenic motor evoked potentials during thoracic aortic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1999; 13: 30–34.
3. Dongen EP, Beck HT, Schepens MA i wsp. Within patient variability of myogenic motor-evoked potentials to multi-pulse transcranial electrical stimulation during two levels of partial neuromuscular blockade in aortic surgery. *Anesth Analg.* 1999; 88: 22–27.
4. Gelman SG. The pathophysiology of aortic cross clamping and unclamping. *Anesthesiology* 1995; 82: 1026–1060.
5. Dongen EP, Beck HT, Boezeman EH i wsp. Normal serum of S-100 protein and changes in cerebrospinal fluid concentrations of S-100 concentrations protein during and thoracoabdominal aortic aneurysm surgery: Is S-100 protein a biochemical marker of after clinical value in spinal cord ischemia? *J Vasc Surg.* 1998; 27: 344–346.
6. Abraha HD, Butterworth RJ, Bath PM i wsp. Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke. *Ann Clin Biochem.* 1997; 34: 546–550.
7. Aurell A, Rosengren LE, Karlsson B i wsp. Determination of S-100 and glial fibrillary acidic protein concentrations in cerebrospinal fluid after brain infarction. *Stroke* 1991; 22: 1254–1258.
8. Barone FC, Clark RK, Price WJ i wsp. Neuron-specific enolase increases in cerebral and systemic circulation following focal ischemia. *Brain Res.* 1993; 24: 77–82.
9. Cunningham RT, Watt M, Winder J i wsp. Serum neurone-specific enolase as an indicator of stroke volume. *Eur J Clin Invest.* 1996; 26: 298–303.

10. Schaarschmidt H, Prange HW, Reiber H. Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. *Stroke* 1994; 25: 558–565.
11. Stevens H, Jakobs C, de Jager AE i wsp. Neurone-specific enolase and N-acetyl-aspartate as potential peripheral markers of ischaemic stroke. *Eur J Clin Invest.* 1999; 29: 6–11.
12. Pisa EK. Serum S-100 protein in stroke and cardiac surgery. *Stroke* 1999; 30: 1153–1154.
13. Wong C, Bonser RS, Missler U i wsp. Serum S-100 protein in stroke and cardiac surgery. *Stroke* 1998; 29: 2446–2447.
14. Dongen EP, Beck HT, Schepens MA i wsp. The effect of nitrous oxide on myogenic motor potentials evoked by a six pulse train of transcranial electrical stimuli; a possible monitor for aortic surgery. *Br J Anaesth.* 1999; 82: 323–328.
15. Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT i wsp. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: A comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke* 2000; 31: 2670–2677.
16. Missler U, Wiesmann M. Measurement of S-100 protein in human blood and cerebrospinal fluid: analytical method and preliminary clinical results. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1995; 33: 743–748.
17. Cunningham RT, Young IS, Winder J i wsp. Serum neurone specific enolase (NSE) levels as an indicator of neuronal damage in patients with cerebral infarction. *Eur J Clin Invest.* 1991; 21: 497–500.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

Dr med. Grzegorz Biolik
Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń Śląskiej Akademii Medycznej
ul. Ziołowa 45/47
40-635 Katowice
tel./faks: (032) 202-95-77

Praca wpłynęła do Redakcji: 04.02.2004 r.