Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Rafał Morga

Ocena układu krzepnięcia u chorych operowanych z powodu pękniętego tętniaka mózgu.

Praca doktorska.

Promotor: dr hab. med. Ryszard Czepko

Pracę wykonano w Klinice Neurochirurgii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.
Kierownik Kliniki: dr hab. med. Ryszard Czepko

Kraków, 2005

Wykaz skrótów używanych w tekście.

APTT- czas kaolinowo-kefalinowy (czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, *ang.- activated partial thromboplastin time*)

DIC- zespół uogólnionego krzepnięcia śródnaczyniowego

GOS- skala wyników leczenie Glasgow (*ang.- Glasgow Outcome Scale)*

INR- międzynarodowy współczynnik znormalizowany (*ang .-international normalized ratio*)- sposób wyrażania wyników PT

OS- odchylenie standardowe

ODN- odległy deficyt neurologiczny

p- poziom prawdopodobieństwa.

PAI-1 -inhibitor aktywatora plazminogenu

PIC - kompleks plazmina - ά2 - inhibitor plazminy

POD- peroksydaza

PT- czas protrombinowy (*ang.-protrombin time*)

kompleks TAT- kompleks trombina-antytrombina

KP- krwotok podpajęczynówkowy

NS- związek nieistotny statystycznie

TK- tomograf komputerowy mózgu

x - średnia arytmetyczna

1. Wstęp. ... 4
1.1 Krwotok podpajęczynówkowy z pękniętego tętniaka mózgu. ... 4
1.2 Wybrane wskaźniki krzepnięcia i fibrynolizy i ich znaczenie w patologii ogólnoustrojowej. ... 6
Kompleksy trombina-antytrombina. ... 6
D-dimery. ... 9
Fibrynogen. ... 13
Czas kaolinowo-kefalinowy (APTT). ... 14
Czas protrombinowy (PT). ... 15
1.3 Zaburzenia krzepnięcia w neurochirurgii. ... 16
Guzy mózgu. ... 16
Urazy głowy. ... 18
Choroby naczyń mózgowych. ... 19
2. Cel pracy. ... 25
3. Materiał i metody. ... 26
3.1 Grupa badana. ... 27
3.2 Grupa kontrolna. ... 37
3.3 Pobieranie próbek krwi od pacjentów. ... 38
3.5 Oznaczanie stężenia kompleksów trombina-antytrombina (TAT). ... 39
3.4 Oznaczanie stężenia D-dimerów. ... 41
3.6 Metody statystycznej analizy danych. ... 42
4. Wyniki. ... 45
4.1 Porównanie przedoperacyjnych wartości wybranych parametrów układu krzepnięcia w grupach badanej i kontrolnej. ... 45
4.2 Porównanie wybranych parametrów krzepnięcia w zależności od obrazu krwotoku podpajęczynówkowego w tomografii komputerowej mózgu. Badania przedoperacyjne. ... 49
4.3 Wyniki przedoperacyjnych badań wybranych parametrów układu krzepnięcia w zależności od wyjściowego stanu klinicznego pacjentów. ... 53
4.4 Zestawienie pooperacyjnych badań wybranych parametrów układu krzepnięcia. ... 57
4.5 Wyniki pooperacyjnych badań wybranych parametrów układu krzepnięcia w zależności od ilości wynaczynionej krwi. ... 58
4.6 Wyniki pooperacyjnych badań wybranych parametrów układu krzepnięcia w zależności od wyjściowego stanu klinicznego chorych. ... 59
4.7 Wyniki pooperacyjnych badań wybranych parametrów układu krzepnięcia w zależności od odległych wyników leczenia. ... 60
4.8 Ocena zdolności dyskryminacyjnej kompleksów trombina-antytrombina i D-dimerów dla chorych po krwotoku podpajęczynówkowym. ... 62
4.9 Metaanaliza stężenia przedoperacyjnego kompleksów trombina-antytrombina oraz D-dimerów w ocenie zagrożenia chorych zgonem. ... 64
4.10 Metaanaliza stężenia przedoperacyjnego kompleksów trombina-antytrombina oraz D-dimerów w ocenie zagrożenia ciężkim przebiegiem choroby. ... 65
4.11 Metaanaliza stężenia przedoperacyjnego kompleksów trombina-antytrombina oraz D-dimerów w ocenie zagrożenia wystąpienia odległego deficytu neurologicznego. ... 66
4.12 Niezależne czynniki zgonu i ciężkiego przebiegu choroby. ... 67
5. Omówienie. ... 71
6. Wnioski. ... 79
7. Streszczenie. ... 80
8. Abstract. ... 83
9. Piśmiennictwo. ... 86

1. Wstęp.

1.1 Krwotok podpajęczynówkowy z pękniętego tętniaka mózgu.

Pęknięcie tętniaka tętnicy mózgowej jest przyczyną ok. 80% wszystkich nieurazowych krwotoków podpajęczynówkowych (KP). Szacuje się, że tętniaki powodują 6-8% udarów mózgu i są odpowiedzialne za 22-25% zgonów spowodowanych chorobami naczyń mózgowych [1]. Według danych dla Stanów Zjednoczonych, roczna zachorowalność na KP wynosi ok. 30 000 osób [2 3]. W zależności od populacji do pęknięcia tętniaka dochodzi u od 6 do 16 chorych na 100 000 mieszkańców w ciągu roku. Współczynnik ten jest najwyższy w Finlandii i Japonii [4 5]. W Polsce rocznie do KP dochodzi u ok. 10 chorych na 100 000. Śmiertelność w KP jest szacowana na ok. 25%, zaś 50% chorych, którzy przeżyli krwotok, jest obciążona znaczącymi deficytami neurologicznymi.

KP z pękniętego tętniaka powikłany krwiakiem wewnątrzmózgowym lub zawałem mózgu jest chorobą o ciężkim przebiegu i niepewnym rokowaniu. Przebieg KP jest analizowany z różnych punktów widzenia najczęściej mających na celu zdefiniowanie czynników prognostycznych końcowego wyniku leczenia oraz wystąpienia powikłań.

KP jest nie tylko chorobą ośrodkowego układu nerwowego, lecz chorobą całego organizmu, prowadzącą do zaburzeń homeostazy. Opisywane są zaburzenia hormonalne, gospodarki węglowodanowej i wodno-elektrolitowej, zburzenia pracy serca i przewodu pokarmowego, obrzęk płuc, wodogłowie, napady padaczkowe, leukocytoza [6 7].

Wiedza o procesach towarzyszących KP jest przydatna w optymalizacji postępowania i prognozowaniu wyników leczenia oraz w ustalaniu metod profilaktyki zakrzepowo-zatorowej. Pozwala ponadto właściwie ocenić zagrożenie wystąpienia powikłań KP, w tym nawrotowego krwotoku, skurczu naczyń mózgowych i zawału niedokrwiennego.

W piśmiennictwie jest niewiele opracowań analizujących patogenezę zaburzeń krzepnięcia krwi oraz fibrynolizy w przebiegu KP. Są to najczęściej badania prowadzone nad

często występującymi zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna). Inny kierunek badań skupiony jest na znalezieniu czynników predykcyjnych skurczu naczyniowego tętnic mózgowych powodującego odległe deficyty neurologiczne. Badania układu krzepnięcia obejmują badania markerów we krwi oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Do pęknięcia workowatego tętniaka mózgu dochodzi zwykle u pacjentów bez zaburzeń procesu koagulacji. Spontaniczny KP jest skutkiem pęknięcia ściany tętniaka. Dochodzi wówczas do krwotoku tętniczego do przestrzeni wypełnionej płynem mózgowo-rdzeniowym, znajdującej się pomiędzy oponą miękką a pajęczą. Po pęknięciu tętniaka skurcz naczynia macierzystego powoduje zmniejszenie intensywności krwawienia. Rosnące ciśnienie śródczaszkowe, które przejściowo osiąga wartość skurczowego ciśnienia krwi, prowadzi do tamponady pękniętej ściany tętniaka. Kontakt wynaczynionej krwi z tkanką nerwową generuje agregację płytek krwi i aktywację trombiny. W przypadkach, gdy kopuła tętniaka wbudowana jest częściowo w miąższ mózgu, pęknięcie ściany naczynia może prowadzić do powstania krwiaka śródmiąższowego. Krwiak powiększa się wzdłuż drogi najmniejszego oporu, najczęściej są to szlaki substancji białej, nierzadko dochodzi też do przebicia krwiaka do układu komorowego mózgu. Szybko powiększający się krwiak może doprowadzić do wgłobienia i zgonu. Pęknięcie tętniaka prowadzi do kontaktu krwi z tkanką nerwową, która jest bogata w czynnik tkankowy (TF)[8], czego konsekwencją jest aktywacja tzw. drogi zewnątrzpochodnej procesu krzepnięcia krwi. Wynaczyniona krew jest czynnikiem uszkadzającym tkankę nerwową oraz uczestniczącym w mechanizmie skurczu naczyniowego, m. in. poprzez efekt działania oksyhemoglobiny, która powoduje generację aktywnych nadtlenków i usuwanie tlenku azotu [9].

Nawrotowy KP w sposób szczególny zagraża chorym, którzy z różnych przyczyn nie byli poddani leczeniu operacyjnemu. Śmiertelność w tych przypadkach sięga 80% [10]. W

czasie pierwszych dwóch tygodni po zachorowaniu ryzyko ponownego pęknięcia tętniaka u chorych nieoperowanych wynosi 15-20%, a w okresie sześciomiesięcznym aż 50%. Odpowiedzialny za to jest m. in. proces fibrynolizy skrzepu czopującego uszkodzoną ścianę tętniaka mózgu [11].

1.2 Wybrane wskaźniki krzepnięcia i fibrynolizy i ich znaczenie w patologii ogólnoustrojowej.

Kompleksy trombina-antytrombina.

Wskaźnikiem aktywności procesu trombinogenezy jest reakcja hamowania trombiny przez jej fizjologiczny inhibitor antytrombinę. W wyniku tej reakcji powstają biologicznie nieaktywne kompleksy trombina-antytrombina (TAT), których stężenie jest miarą generacji trombiny.

Trombinogeneza pełni kluczową rolę w zjawisku krzepnięcia krwi. Protrombina, czynnik II układu krzepnięcia krwi, jest nieaktywnym zymogenem, który krąży we krwi oraz w limfie. Aktywny czynnik X układu krzepnięcia, który powstaje zarówno w wewnątrzpochodnym, jak i w zewnątrzpochodnym układzie krzepnięcia, powoduje odszczepienie od protrombiny fragmentu 1+2 (F1+2). Do przebiegu tej reakcji konieczne są kofaktory: aktywny czynnik V, fosfolipidy błony komórkowej, zwłaszcza fosfatydyloseryna, jony wapnia.

Trombina, która jest proteazą serynową, katalizuje reakcję odszczepienia od fibrynogenu cząsteczek fibrynopeptydu A, oraz nieco wolniej fibrynopeptydu B. Powstałe w ten sposób monomery fibryny polimeryzują, tworząc włóknik w toku dalszej reakcji. Trombina jest także aktywatorem płytek krwi, czynnika XIII, V, kompleksu czynnika V i białka C, jak też samego białka C. Trombina nie występuje w wolnej formie w układzie krążenia, a jedynie w nieaktywnej formie, związana z antytrombiną w kompleks TAT.

Stężenie kompleksów TAT w surowicy krwi odzwierciedla proces tworzenia trombiny oraz aktywność czynnika X krzepnięcia krwi [12].

Niezwiązana z fibrynogenem trombina ulega szybkiej inaktywacji przez antytrombinę, zwłaszcza w obecności heparyny. Antytrombina jest białkiem, fizjologicznym inhibitorem trombiny, a także innych aktywnych czynników krzepnięcia krwi X, IX, XI, XII oraz innych proteaz serynowych, takich jak plazmina i kallikreina. Reakcja jest dwustopniowa, w pierwszym etapie antytrombina łączy się z proteazą podobnie jak substrat, w drugim etapie, po proteolitycznym rozszczepieniu, przyłącza silnie serynę znajdującą się w aktywnym centrum proteazy. Wszystkie reakcje antytrombiny przyśpiesza heparyna. W okresie aktywacji śródnaczyniowego krzepnięcia i wzrostu uwalniania trombiny, zużywanie antytrombiny przebiega szybciej niż jej produkcja. Spadek miana antytrombiny i zarazem wzrost stężenia kompleksów TAT jest skutkiem hamowania aktywności trombiny i wskazuje na jej nadmierną produkcję [13].

Monitorowanie poziomu kompleksów TAT w surowicy krwi ma zastosowanie u chorych z podejrzeniem stanów nadkrzepliwości. Stan taki jest skutkiem zaburzenia równowagi układu krzepnięcia i prowadzi do nieproporcjonalnej agregacji płytek krwi oraz nadmiernego tworzenia trombiny.

Zespół uogólnionego krzepnięcia śródnaczyniowego (DIC) charakteryzuje się spadkiem liczby płytek krwi, zmniejszeniem stężenia w osoczu fibrynogenu, czynnika V krzepnięcia krwi, antytrombiny oraz wzrostem miana monomerów fibryny, produktów degradacji fibryny oraz fibrynogenu, w tym D-dimerów. Stężenie kompleksów TAT jest zwykle znacznie podniesione w 90% przypadków DIC. W postaci przewlekłej DIC wartości PT, APTT i fibrynogenu mogą pozostawać w granicach normy wskutek kompensacyjnego wzrostu produkcji białek w wątrobie, jednak podwyższony jest wówczas poziom kompleksów TAT. Podobnego typu koagulopatia ze zużycia występuje w przypadkach złośliwych nowotworów,

marskości wątroby, zapalenia wątroby i policytemii. Z powodu dużej czułości, miano kompleksów TAT często jest podwyższone przed postawieniem diagnozy DIC na podstawie rutynowych parametrów hemostatycznych [14].

Poziom kompleksów TAT jest podwyższony u większości chorych z głęboką zakrzepicą żylną i zatorowością płucną. Większość chorób predysponujących do rozwoju powikłań zakrzepowych, jest przyczyną pobudzenia układu krzepnięcia np. złośliwe nowotwory oraz stany pooperacyjne. Pomiar poziomu kompleksów TAT jest szczególnie istotny w chorobach zakrzepowych, jeśli inne markery mają stężenia mieszczące się w granicach normy. Wykazano, że po przerwaniu profilaktyki przeciwzakrzepowej heparyną, miana kompleksów TAT były pomocne w wyodrębnianiu grupy pacjentów, u których istnieje wysokie ryzyko wystąpienia zakrzepicy żył głębokich [15].

W złośliwych guzach nowotworowych oraz ostrych białaczkach, występuje podwyższone stężenie kompleksów TAT, co zależy też od typu nowotworu i stopnia zaawansowania choroby. Aktywność procesu krzepnięcia krwi jest szczególnie często obserwowana w ostrych białaczkach szpikowych, raku płuca, jajnika i układu trawiennego. Dla niektórych nowotworów (np. raka płuca czy jajnika), wykazano, iż aktywacja układu krzepnięcia koreluje ze stopniem zaawansowania choroby oraz z rokowaniem [16 17].

Podwyższone stężenie kompleksów TAT obserwuje się w przypadku braku w surowicy krwi antytrombiny, białka C lub S oraz w toczniu. Wzrost ten, zwykle niewiele przekraczający granicę normy, świadczy o utajonym stanie nadmiernej krzepliwości i jest charakterystyczny dla trombofilii [18].

W zawale mięśnia sercowego występuje niewielkie podwyższenie stężenia kompleksów TAT w surowicy krwi. Leczenie fibrynolityczne streptokinazą lub rekombinowanym, tkankowym aktywatorem plazminogenu, powoduje dalszy wzrost miana kompleksów TAT. Reperfuzja naczynia jest związana z nagłym spadkiem stężenia kompleksów TAT [19]. Po

osiągnięciu przez heparynę terapeutycznego stężenia w surowicy krwi, miano kompleksów TAT, wcześniej zwykle podwyższone, osiąga poziom w granicach normy. W niewielu przypadkach obserwuje się ich przewlekłe podwyższenie, pomimo normalizacji czasu APTT, wówczas do ich spadku dochodzi po zwiększeniu dawki heparyny [20].

Podwyższone stężenie kompleksów TAT stwierdzono u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu. Ich poziom zależał od wielkości ogniska udarowego, był także istotnie wyższy u chorych w cięższym stanie klinicznym [21]. Leczenie trombolityczne udaru niedokrwiennego mózgu przy pomocy rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu powoduje większą niż sam udar aktywację markerów procesu krzepnięcia krwi, w tym kompleksów TAT, szczególnie nasiloną w 1-3 godzinie od rozpoczęcia terapii i utrzymującą się do 72 godzin [22].

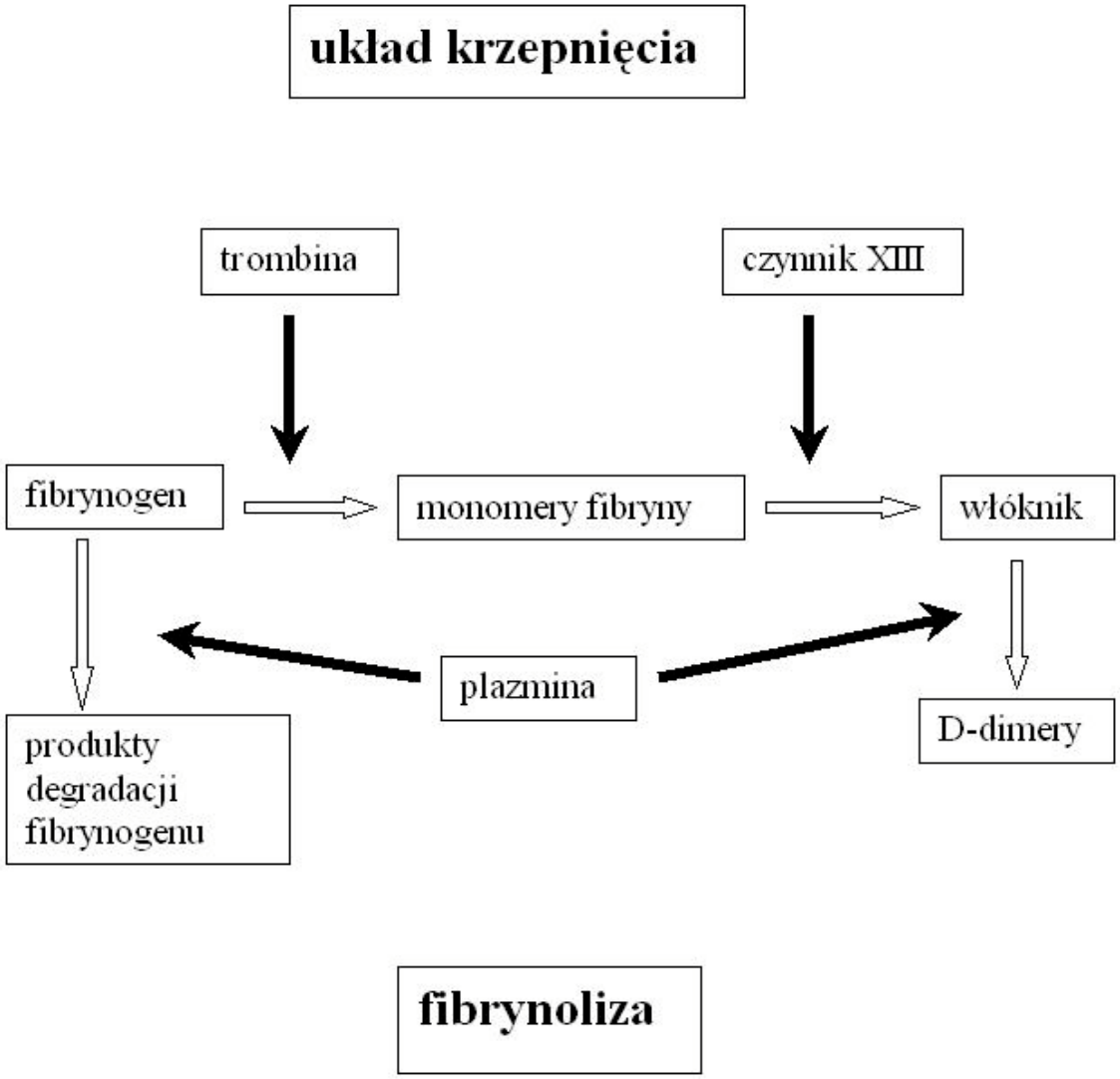
D-dimery.

Fibrynogen jest białkiem ostrej fazy, zbudowanym z dwóch symetrycznych podjednostek połączonych kowalencyjnie mostkami dwusiarczkowymi. Każda podjednostka składa się z trzech łańcuchów polipeptydowych oznaczonych jako Aα, Bβ i γ. Litery A i B oznaczają fibrynopeptydy znajdujące się w N-końcowej części łańcuchów. Aktywacja procesu krzepnięcia krwi prowadzi do enzymatycznego odszczepienia fibrynopeptydów A i B od fibrynogenu, dzięki czemu powstają monomery fibryny. Katalizatorem tej reakcji jest trombina. Następuje samoczynny proces agregacji monomerów fibryny poprzez pośrednie oligomery i polimery, aż do powstania przestrzennej sieci. Następnym etapem jest stabilizacja sieci polimerów fibryny. Proces ten katalizuje czynnik XIII krzepnięcia krwi, który jest transglutaminazą. Pomiędzy odcinkami C-końcowymi łańcuchów γ i łańcuchów α w obecności czynnika XIII wytwarzają się kowalentne wiązania krzyżowe (mostki lizynowe), dochodzi do tzw. dimeryzacji fragmentów D przylegających do siebie jednostek monomerów

fibryny. Efektem tej reakcji jest powstanie nierozpuszczalnego skrzepu fibrynowego, czyli włóknika o dużej odporności na odkształcenia mechaniczne i enzymy proteolityczne.

Rolą układu fibrynolitycznego jest rozpuszczanie śródnaczyniowych złogów włóknika. Aktywacja układu fibrynolizy prowadzi do przemiany plazminogenu w plazminę, która jest aktywną proteazą. Odpowiedzialny za tą przemianę jest przede wszystkim tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA) [23] [24] [25]. Efektem działania trombiny lub plazminy na fibrynogen, lub też plazminy na fibrynę, jest 5 grup produktów rozpadu:

1. fibrynopeptydy A i B, tj. krótkie łańcuchy peptydowe, odszczepiane przez trombinę od N-końcowego łańcucha α i β cząsteczki fibrynogenu
2. monomery fibryny, które są cząsteczkami fibrynogenu pozbawionymi fibrynopeptydów A i B
3. produkty rozpadu fibrynogenu powstałe pod wpływem plazminy, spośród których rozróżnia się fragmenty wczesne (X, Y) oraz późne (D, E)
4. produkty rozpadu fibryny powstałe z fibryny stabilizowanej pod wpływem plazmimy. Spośród tej grupy największe znaczenie mają D-dimery, charakteryzujące się opornymi na działanie plazminy wiązaniami γ-γ pomiędzy dwoma fragmentami D. Dzięki tym wiązaniom sieciującym, plazmina powoduje uwolnienie produktów rozpadu fibryny z domenami D, które są połączone w D-dimery. Są one najmniejszym produktem rozpadu fibryny i ich wykrycie wskazuje na wystąpienie czynnego procesu fibrynolizy.
5. rozpuszczalne kompleksy monomerów fibryny, tj. kompleksy monomerów fibryny z fibrynogenem, z produktami rozpadu fibrynogenu, z produktami rozpadu fibryny stabilizowanej lub niestabilizowanej [26] [27].



Ryc. 1. Mechanizm powstawania D-dimerów.

Oznaczenie D-dimerów stosuje się najczęściej w diagnostyce powikłań zatorowo-zakrzepowych. Zwiększone miano D-dimerów w surowicy krwi wskazuje na obecność zakrzepu; taki stan opisuje się w zakrzepicy żył głębokich oraz w zatorowości płucnej [28 29]. Z przeglądu piśmiennictwa dotyczącego oceny użyteczności badania stężenia D-dimerów w surowicy krwi wynika, że jego prawidłowe wartości, nieprzekraczające 500 ng/ml,

wykluczają występowanie w/w epizodów, co dodatkowo można potwierdzić ujemnymi wynikami badań klinicznych [30]. Umożliwia to zrezygnowanie z dodatkowych badań inwazyjnych [31].

W zespole uogólnionego krzepnięcia śródnaczyniowego (DIC) stopień podwyższenia stężenia D-dimerów w surowicy krwi zależy od dynamiki tego zespołu, który towarzyszy różnym chorobom i stanom klinicznym. Do najczęściej występujących zalicza się: ostre stany położnicze, posocznice, choroby nowotworowe oraz choroby wątroby. Miano D-dimerów w tych przypadkach może być bardzo wysokie i osiągać wartości 60000 ng/ml. Badanie to decyduje niejednokrotnie o rodzaju zastosowanej terapii [32].

D-dimery są markerami stosowanymi w monitorowaniu leczenia fibrynolitycznego zakrzepicy żył głębokich[33]. W leczeniu przeciwzakrzepowym heparyną D-dimery mają znaczenie prognostyczne w ocenie regresji epizodów zakrzepowo-zatorowych. Wykazano, że ich miano zmniejsza się podczas leczenia heparyną. Szybka normalizacja stężenia D-dimerów wiąże się z ustępowaniem zakrzepicy żył głębokich. D-dimery są wskaźnikiem rokowniczym podczas monitorowania leczenia przeciwzakrzepowego heparyną wszystkich stanów klinicznych związanych z epizodami zakrzepowymi, jak zakrzepy żylne, tętnicze, zakrzepica naczyń włosowatych [34] [35].

W chorobach układu sercowo-naczyniowego obserwuje się wzrost stężenia D-dimerów, gdyż chorzy ci mają skłonność do stanów nadkrzepliwości i powstawania powikłań zakrzepowo-zatorowych. Podwyższone miano D-dimerów wykazywane jest w miażdżycy naczyń obwodowych, mózgowych i wieńcowych. Umiarkowany wzrost stężenia D-dimerów w miażdżycy naczyń obwodowych jest wynikiem lokalnej fibrynolizy, wskutek toczącego się przewlekle procesu zakrzepowego. Stężenie D-dimerów w miażdżycy obwodowej nie przekracza wartości 2000 ng/ml i dotyczy ok. 25% chorych [36].

Podwyższenie miana D-dimerów obserwowano u chorych z miażdżycą naczyń wieńcowch, głównie po zabiegach inwazyjnych, np. po przezskórnej angioplastyce wieńcowej [37]. D-dimery są także markerami stosowanymi w monitorowaniu leczenia fibrynolitycznego zawału mięśnia sercowego.

W chorobach nerek wzrost miana D-dimerów obserwowano zarówno we krwi, jak i w moczu. Wzrost ten jest efektem procesu wtórnej aktywacji fibrynolizy toczącej się w obszarze złogów włóknika w kłębkach naczyniowych, jak również z zaburzeń filtracji nerkowej [26]. Stężenie D-dimerów jest także podwyższone u pacjentów z rakiem jajnika Udowodniono, że miano D-dimerów oraz kompleksów TAT z podobną dokładnością jak marker nowotworowy 125 (CA 125) pozwala wyodrębnić chorych z zaawansowanym, złośliwym rakiem jajnika. Podwyższony poziom D-dimerów, podobnie jak kompleksów TAT, wskazuje na zaburzenie równowagi w układach krzepnięcia i fibrynolizy, co może odgrywać istotną rolę w inwazji oraz powstawaniu przerzutów z guza pierwotnego [38] [39]. Stwierdzono także, że D-dimery są dobrym wskaźnikiem rokowniczym czasu przeżycia chorych z nowotworami złośliwymi płuca oraz czerniaka[26].

Fibrynogen.

Fibrynogen jest białkiem ostrej fazy, które jest zbudowane z dwóch symetrycznych podjednostek połączonych kowalencyjnie mostkami dwusiarczkowymi. Każda podjednostka zbudowana jest z trzech łańcuchów polipeptydowych. Fibrynogen jest substratem dla trombiny, ostatniego enzymu kaskady krzepnięcia, oraz dla plazminy, enzymu układu fibrynolizy.

Na stężenie fibrynogenu mają wpływ następujące czynniki:

- zmniejszona produkcja fibrynogenu, np. wskutek choroby wątroby, zatrucia, niedożywienia;

- zwiększone zużycie fibrynogenu, np. w zespole rozsianego krzepnięcia śródnaczyniowego (DIC) z lub bez zwiększonego poziomu fibrynolizy, miano fibrynogenu może być znacząco obniżone;
- wzrost produkcji fibrynogenu, np. w reakcji ostrej fazy, obserwowana jest hyperfibrynogenemia;
- dysfibrynogenemia; uwarunkowany genetycznie defekt, wskutek którego fibrynogen ma obniżoną biologiczną aktywność [40].

Czas kaolinowo-kefalinowy (APTT).

Czas kaolinowo-kefalinowy (APTT), czyli czas częściowej tromboplastny po aktywacji, odzwierciedla sprawność wewnątrzpochodnego układu krzepnięcia, jak i czynniki reprezentujące końcowy etap układu krzepnięcia, wspólne dla dróg zewnątrz- i wewnątrzpochodnej (czynniki krzepnięcia X, V, II, fibrynogen). APTT oznacza czas od chwili maksymalnej aktywacji czynników wewnątrzpochodnego układu krzepnięcia w osoczu cytrynianowym za pomocą kaolinu, kefaliny i chlorku wapnia, do chwili powstania skrzepu fibrynowego.

Około 95% wrodzonych zaburzeń krzepnięcia powoduje wydłużenia czasu APTT. Jeżeli liczba płytek krwi, czas krwawienia, globalne testy kaskady krzepnięcia jak czas PT i czas trombinowy, mają normalne wartości, wydłużenie czasu APTT sugeruje rozpoznanie hemofilii, szczególnie, gdy dodatkowe dane, jak wywiad rodzinny, wspierają tą diagnozę.

APTT jest jedynym testem, który jest czuły na niewielki deficyt kompeksu VIII:C czynnika krzepnięcia krwi, czynników IX, XI i XII, prekallikreiny oraz wysokocząsteczkowego kininogenu. Redukcja aktywności czynnika VIII i czynnika IX do 30-50% normy może powodować masywne krwotoki śródoperacyjne. Takie zaburzenie powoduje wydłużenie czasu APTT [41].

Czas protrombinowy (PT).

Czas protrombinowy (PT) jest to czas od momentu dodania do osocza cytrynianowego roztworu tromboplastyny, która zawiera czynnik tkankowy (TF) oraz chlorku wapnia, do chwili powstania skrzepu fibrynowego. Czynnik tkankowy w kontakcie z VII czynnikiem krzepnięcia uaktywnia zewnątrzpochodny układ krzepnięcia. Test ten jest całkowicie niezależny od czynników toru wewnątrzpochodnego układu krzepnięcia. PT ma zastosowanie jako rutynowy, przedoperacyjny test przesiewowy. Przy normalnej liczbie płytek krwi, czasie krwawienia i czasie trombinowym, wydłużenie czasu PT sugeruje niedobór lub zmniejszenie aktywności czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K (II, VII, X) lub czynnika V, niezależnie od wartości APTT.

PT odzwierciedla działanie czynników zewnątrzpochodnego toru krzepnięcia krwi. Jego składnikami są czynnik VII, który wchodzi w kontakt z czynnikiem tkankowym (TF). Czynniki krzepnięcia X, V, II oraz fibrynogen reprezentują końcowy etap układu krzepnięcia, wspólny dla toru zewnątrz- i wewnątrzpochodnego. Czynniki te są produkowane w wątrobie, dlatego czas PT jest dobrym testem dla oceny produkcji białek w wątrobie. Skutkiem działania antagonistów witaminy K jest produkcja nieaktywnych biologicznie czynników krzepnięcia krwi II, VII, IX i X oraz czynników hamujących krzepnięcie: białek C i S. Dlatego też czas PT jest podstawowym badaniem w monitorowaniu leczenia doustnymi antykoagulantami.

Dla ujednolicenia pomiarów PT, umożliwienia porównania wyników badań z różnych laboratoriów oraz dla uniezależnienia wartości PT od rodzaju preparatu tromboplastyny używanego w teście, wprowadzono międzynarodowy współczynnik znormalizowany -INR. W tych jednostkach uzyskano wyniki badań, analizowanych w niniejszej pracy [42].

1.3 Zaburzenia krzepnięcia w neurochirurgii.

Guzy mózgu.

W 1960 *Wetzel*[43] opublikował pracę poświęconą zatorowi tętnicy płucnej u chorych, którzy zmarli w trakcie leczenia w Oddziale Neurochirurgii. Wśród 18 chorych było 11 operowanych z powodu guza mózgu (oponiaka bądź glejaka), jeden z powodu tętniaka mózgu. Wetzel uważa, że czynnikami ryzyka zatoru są: mała aktywność ruchowa w okresie przed- i pooperacyjmym, stosowanie hypotensji w czasie zabiegu, objawowe zakrzepowe zapalenie żył, zaburzenia oddychania i niewydolność lewokomorowa, stosowanie sterydów. W 1968 r. *Morozov*[44] sugerował, że nadnamiotowe guzy mózgu mogą być źródłem czynników odpowiedzialnych za zaburzenia układu krzepnięcia. *Brisman* [45] zauważył, że wśród chorych operowanych z powodu guza okolicy okołosiodłowej znamiennie częściej występują powikłania zatorowo-zakrzepowe niż w grupie chorych leczonych z powodu guza mózgu o innej lokalizacji. Przypuszczał, że uszkodzenie przysadki może predysponować do powikłań zakrzepowo-zatorowych, powodując stan nadkrzepliwości wskutek stymulacji podwzgórzowej. *Gunn* i *Hampton*[46] sugerowali, że ośrodek koagulacji może znajdować się w podwzgórzu i zaburzenia krzepnięcia krwi spowodowane są:

- zaburzeniami podwzgórzowej kontroli krzepnięcia;
- stymulacją podwzgórzową powodującą stan nadkrzepliwości;
- zaburzeniami endokrynologicznymi osi podwzgórzowo-przysadkowej;

Czynnikami mogą być także:

- terapia sterydowa predysponująca powstawanie zakrzepów,
- odwodnienie, nadwaga i unieruchomienie pacjenta.

Kolejne doniesienia potwierdzały, że operacje mózgu zaliczają się do szczególnie zagrożonych wystąpieniem zaburzeń układu krzepnięcia oraz wystąpieniem powikłań zatorowych krwi,[47] [48] proporcjonalnie do rozległości zabiegu.[49] Badania labolatoryjne

dowodzą, że tkanka nerwowa - zwłaszcza zmieniona nowotworowo- jest bogata w enzymy proteolityczne i ich inhibiory, uczestniczące w kaskadzie fibrynolitycznej [50] [51].

W późniejszych latach badania skupiły się na monitorowaniu parametrów osoczowych układu krzepnięcia. *Sawaya* (1989)[52] zwrócił uwagę, że guzy mózgu mogą wpływać na zmiany wartości tych parametrów. *Sawaya* (1991)[53] badał również profil krzepnięcia i fibrynolizy krwi przed operacją w grupie chorych z guzami o różnym typie histologicznym i stwierdził obniżenie poziomu tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) oraz podwyższenie poziomu inhibitora aktywatora pazminogenu (PAI). *Mattoc* i *Crockard* [54] opisali u trzech chorych z nerwiakiem nerwu słuchowego przewlekły zespół rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego. Badania *Singha* [55] potwierdziły, że już przed operacją mogą występować zaburzenia kaskady krzepnięcia krwi. Zabieg operacyjny może wpłynąć na nasilenie tych zmian, zwykle przemijające, przy czym dotyczy to w jednakowym stopniu chorych z glejakami jak i oponiakami mózgu. Obserwacje te częściowo tylko potwierdziły badania *Dragoniego* [56], który wśród chorych z oponiakami nie stwierdził objawów nadkrzepliwości lub zmian w poziomach inhibitorów krzepnięcia przed zabiegiem. W czasie operacji, zwłaszcza dobrze unaczynionych guzów, wykrył patologiczny wzrost stężenia tkankowego aktywatora plazminogenu oraz produktów degradacji fibryny. Zaburzenia te również były przemijające. *Vucovich* [57] zbadał zachowanie się stężenia D-dimerów w okresie przed- i okołooperacyjnym u chorych z oponiakami, glejakami i przerzutami nowotworowymi do mózgu. W grupie chorych z przerzutami stężenie D-dimerów było podwyższone już przed operacją. Zabieg powodował wzrost miana D-dimerów, zwłaszcza w grupach z oponiakami i glejakami. Stężenie to pozostawało podwyższone jeszcze w 7 dobie po operacji. *Goh* [58] oceniał profil krzepnięcia wykonując tromboelastografię i zauważył, że pomimo ogólnej tendencji do nadkrzepliwości u chorych z guzami mózgu w niektórych przypadkach może dochodzić do obniżonej zdolności krzepnięcia krwi. *Abrahams* [59], również posługując się

tromboelastografią, zaobserwował, że do największych zmian w czasie operacji, dochodzi w czasie pomiędzy wprowadzeniem do znieczulenia a nacięciem skóry, na skutek działania leków anestezjologicznych oraz zwolnienia przepływu krwi. Zaobserował także, że operacje śródczaszkowe prowadzą do większych zmian w układzie krzepnięcia niż operacje kręgosłupa.

Urazy głowy.

W 1969 r. *Attar*[60] i *Borowiecki*[61] dostrzegli problem zmian w układzie krzepnięcia i fibrynolizy u chorych po urazach wielonarządowych. *Keimowitz*[62] i *Vecht*[63] na początku lat siedemdziesiątych opisali objawy rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego w grupie chorych z urazami głowy. Późniejsze badania potwierdziły te obserwacje [64] [65] [66].Tkanka nerwowa jest bogata w czynnik tkankowy (TF). Przyjmuje się, że uraz powoduje miejscowe uszkodzenie bariery krew-mózg i uwolnienie do układu krążenia krwi dużej ilości czynnika tkankowego, powodując aktywację zewnątrzpochodnego toru krzepnięcia [67] [68]. Szereg prac wykazało, że stężenie w surowicy krwi markerów układu krzepnięcia po urazie głowy może odzwierciedlać stopień uszkodzenia mózgu i być zarazem czynnikiem prognostycznym [69] [70]. *Takayashi*[71] badając grupę chorych po izolowanym urazie głowy stwierdził, że poziom D-dimerów przekraczający 500 μg/l oraz poziom kompleksu α_2-inhibitor plaminy-plazmina (PIC) powyżej 1500 μg/l są czynnikami prognozującymi zły przebieg leczenia. Wykazał on, że markery te są istotne dla określania grupy chorych, których stan neurologiczny może szybko pogorszyć się (tzw. grupa "talk and deteriorate"). Prace *Scherera*[72] i *Murshida* [73] także dostarczyły przekonywających argumentów, że w tkance nerwowej znajdują się biologicznie aktywne substancje, których uwolnienie wpływa na krzepnięcie krwi. Stwierdzili oni, że stężenie kompleksów TAT oraz fragmentów protrombiny 1 + 2 (F1 + 2) jest wyższe we krwi pobranej z żyły szyjnej wewnętrznej niż we krwi żylnej obwodowej oraz we krwi tętniczej. Zjawisko to nie występowało w grupach kontrolnych. Towarzyszyło temu wydłużenie czasu

PT, wzrost stężenia D-dimerów, obniżenie stężenia białka S i czynnika VII krzepnięcia krwi we wszystkich trzech lokacjach. Aktywacja krzepnięcia krwi była przejściowa i miano jej markerów obniżało się do czwartej doby po urazie. *Selladurai* [74] potwierdził objawy koagulopatii, wyrażone w podwyższonym stężeniu produktów degradacji fibryny (FDP) i wydłużonym czasie APTT u chorych po urazie głowy. *Kawakami* [75], który badał markery krzepnięcia i fibrynolizy w przewlekłych krwiakach podtwardówkowych, wykazał aktywację układu krzepnięcia, zwiększenie generacji trombiny i wzrost fibrynolitycznej aktywności w płynnej treści krwiaka, uważając to za jedną z przyczyn tworzenia się i powiększania krwiaka.

Choroby naczyń mózgowych.

W latach pięćdziesiątych i sześćdziesiątych ubiegłego wieku w leczeniu KP z pękniętego tętniaka mózgu dominowało postępowanie zachowawcze. Jeżeli stan chorego był dobry, operację tętniaka mózgu podejmowano w trybie odroczonym, przeciętnie w 2-3 tygodniu od dnia zachorowania. W okresie oczekiwania na operację często dochodziło do nawrotu KP. Ryzyko krwotoku nawrotowego jest największe w ciągu pierwszych dwóch tygodni choroby, a szczególnie pomiędzy 7 a 10 dobą [76]. Ma to związek z procesem proteolizy fibryny i skrzepu otaczającego tętniak. W 1968 r. *Mullan* i *Dawley*[77] zaproponowali leczenie w tym okresie choroby kwasem ε-amino-kapronowym (EACA) w celu zablokowania procesu fibrynolizy skrzepu, w naturalny sposób tamponującego pękniętą ścianę tętniaka. Kwas ε-amino-kapronowy oraz traneksamowy są kompetetywnymi inhibirorami aktywacji plazminogenu w plazminę i przekraczają barierę krew-mózg[78]. W latach późniejszych odstąpiono jednak od stosowania EACA u chorych z KP z tętniaka, udowodniono bowiem istotnie ujemny wpływ takiego leczenia na możliwość wystąpienia niedokrwienia mózgu i odległych deficytów neurologicznych [79 80 81 82 83].

Wiele badań skupiało się na ocenie efektów leczenia antyfibrynolitycznego: badano markery krzepnięcia we krwi i w płynie mózgowo-rdzenionym, gdyż zarówno aktywność fibrynolityczna osoczowa, jak i płynu mózgowo rdzeniowego jest odpowiedzialna za proces rozkładu skrzepu, znajdującego się częściowo w worku tętniaka, a częściowo w przestrzeni podpajęczynówkowej [78]. *Gibbs* [84] i *Ettiger* [85] udowodnili, że po KP systemowa fibrynoliza jest wzmożona. *Levy* [86] i *Smith* [87] badali zawartość produktów rozpadu fibrynogenu (FDP) i udowodnili aktywność fibrynolityczną w płynie mózgowo rdzeniowym. *Smith* stwierdził także, że aktywność ta była obniżona w grupie chorych leczonych kwasem ε-amino-kapronowym. *Tovi* [88] zbadał dynamikę zmian stężenia produktów rozpadu fibrynogenu (FDP) w płynie mózgowo-rdzeniowym. Ich wysoki poziom w trzeciej dobie po KP malał i zanikał w trzecim tygodniu. W przypadku stosowania kwasu ε-amino-kapronowego produkty rozpadu fibrynogenu zanikały w ósmej dobie po KP, następnie pojawiały się ponownie po trzech tygodniach, gdy zaprzestano podawać lek. Późniejsze badania przy użyciu czulszych metod wykazały, że aktywność fibrynolityczna może być wykrywana jeszcze w piątym i szóstym tygodniu po KP [89]. *Fodstad* [90] znalazł podobną tendencję u chorych leczonych kwasem traneksamowym. Zauważył także, że szczyt nawrotowych KP u osób leczonych antyfibrynolitycznie występuje ok. 17 doby po zachorowaniu, czyli później niż u chorych nieleczonych w ten sposób.

Fujii (1996)[91] stwierdził, że wysokie ryzyko nawrotowego KP jest związane ze zmniejszoną zdolnością płytek krwi do agregacji oraz znacznie podwyższonym stężeniem kompleksów TAT u chorych w ciężkim stanie neurologicznym. Produkty rozpadu fibryny oraz plazminogen zostały wykryte w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów cierpiących na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [92], nowotwory i choroby naczyniowe [93] [94]. Zmiany te współistnieją z przenikaniem białek przez uszkodzoną barierę krew-mózg.

Ettinger [86] zwrócił uwagę, że zwiększone stężenie fibrynogenu we krwi może korelować z gorszymi wynikami leczenia. *Maurice-Williams*[95] i *Wanatabe*[96] obserwowali zwiększony poziom produktów rozpadu fibrynogenu we krwi oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym, u chorych, u których stwierdzono objawy skurczu naczyń mózgowych oraz odległe zmiany niedokrwienne mózgu. *Hirashima* [97] stwierdził, że miano kompleksów TAT w płynie mózgowo-rdzeniowym koreluje ze stanem neurologicznym bezpośrednio po KP oraz nasileniem krwotoku ocenianym w skali Fishera. Udowodnił także, że jest czynnikiem predykcyjnym wystąpienia zawału mózgu spowodowanego skurczem naczyniowym.

W schorzeniach przebiegających z aktywacją procesów krzepnięcia i fibrynolizy, jak zakrzepica żył głębokich czy zatorowość płucna, udowodniono predykcyjną użyteczność kliniczną osoczowych markerów generacji trombiny (kompleksy TAT) oraz fibrynolizy (D-dimery) [98 99 100]. Zwiększony poziom tych markerów z stanach przebiegających z ostrym lub podostrym zamknięciem tętnic kończyn wykazywał wyraźny związek ze złymi wynikami leczenia [101]. Było to podstawą do badań chorób naczyniowych ośrodkowego układu nerwowego w aspekcie zaburzeń układu krzepnięcia krwi. *Altes* [102] stwierdził, że zawał niedokrwienny mózgu powoduje wyraźną aktywację kaskady krzepnięcia. W niektórych badaniach zwrócono uwagę, że także u chorych po KP występuje stan nadkrzepliwości [86]. *Spallone* [103] opisał przypadki, w których po operacji pękniętego tętniaka mózgu wystąpiły potwierdzone laboratoryjnie objawy rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego z towarzyszącymi zmianami niedokrwiennymi mózgu. Uważa się, że zjawisko to może sprzyjać rozwijaniu się skurczu naczyniowego, prowadząc do niedokrwiennego zawału mózgu. Trombina aktywuje gen ekspresji endoteliny 1[104], uwalnianie serotoniny i płytkowego czynnika wzrostu (PDGF) z trombocytów, chemotaksję i agregację neutrofili[105 106 107]. Są to potencjalne czynniki zapalne powodujące skurcz tętnic po KP.

Fujii (1994) [108] wykazał, że w pierwszej dobie po operacji niepękniętych tętniaków mózgu dochodzi do przejściowego wzrostu stężenia we krwi kompleksów TAT. Ewentualny powtórny wzrost poziomu kompleksów TAT po operacji może świadczyć o wystąpieniu koagulapatii spowodowanej zakrzepicą żylną, zatorowością płucną lub też rozwijającym się niedokrwiennym zawałem mózgu. Wzrost miana D-dimerów, a także kompleksów plazmina α_2-antyplazmina (PAP) ma charakter dwufazowy, ze szczytem w pierwszej dobie po operacji oraz drugim, w 5-7 dobie. Podobne zmiany obserwowano po operacjach w obrębie jamy brzusznej: bezpośrednio po operacji wzrastał tu także poziom fibrynogenu oraz α_2-antyplazminy, co ocenione było jako element reakcji ostrej fazy. W innej pracy *Fujii* (1995)[109] stwierdził, że poziom kompleksów TAT, D-dimerów, kompleksów plazmina α_2-antyplazmina oraz leukocytoza w sposób znamienny rosną wraz z ilością wynaczynionej krwi zobrazowanej w TK mózgu. Odległe wyniki leczenia korelowały z rosnącym mianem kompleksów TAT, D-dimerów, kompleksów plazmina α_2-antyplazmina. *Fujii* nie zaobserwował, by zawał mózgu wpływał na poziom kompleksów TAT i pozostałych badanych parametrów. Obecność krwiaka miąższowego nie wpływała znamiennie na wzrost kompleksów TAT, a jedynie przebicie krwi do układu komorowego miało znaczący wpływ na wzrost ich poziomu.

Itoyama [110] badał stężenie kompleksów TAT jako markera procesu krzepnięcia oraz kompleksów plazmina α_2-antyplazmina (PIC) jako markera układu fibrynolizy i wykazał znamienny związek pomiędzy stężeniem badanych parametrów a wyjściowym stanem klinicznym, wyjściowym obrazem TK mózgu (opisanym w skali Fishera) oraz odległymi wynikami leczenia. Zaobserwował, że poziom obu markerów badany po upływie tygodnia znamiennie obniżył się w porównaniu ze stanem wyjściowym. Nie znalazł natomiast związku pomiędzy badanymi markerami a skurczem naczyń mózgowych.

Ikeda [111] stwierdził, że wzrost stężenia kompleksów TAT w płynie mózgowo-rdzeniowym jest monofazowy, najwyższy bezpośrednio po operacji i szybko obniża się do 15 doby po zabiegu. Poziom kompleksów TAT jest znamiennie wyższy u chorych z większą ilością wynaczynionej krwi, nie ma natomiast związku z wyjściowym stanem neurologicznym. *Ikeda* wykazał także wyraźny związek pomiędzy podwyższonym stężeniem markerów fibrynolizy (PAI-1, tPA-PAI) a wystąpieniem skurczu naczyń mózgowych. Badając stężenia tych parametrów we krwi, Ikeda nie stwierdził znamiennego związku z wyjściowym stanem neurologicznym lub obrazem TK mózgu. Badania te nie miały także predykcyjnej wartości dla oceny ryzyka wystąpienia deficytu neurologicznego, za wyjątkiem podwyższonego poziomu PAI-I.

Suzuki [112] wykazał, że aktywacja fibrynolizy w płynie mózgowo-rdzeniowym jest największa w 3-5 dobie po operacji i maleje do 12-14 doby, natomiast we krwi jest odwrotnie. Poziom D-dimerów, a co za tym idzie proces fibrynolizy, jest znamiennie obniżony w grupie chorych ze skurczem naczyń mózgowych. Mechanizm aktywacji fibrynolizy w płynie mózgowo-rdzeniowym nie jest dokładnie wyjaśniony. Wysoka aktywność fibrynolityczna w płynie mózgowo-rdzeniowym świadczy, według tego autora, o dużym ryzyku wystąpienia skurczu naczyniowego, a monitorowanie jej poziomu może być użyteczne w selektywnym stosowaniu r-tPA (Actylise).

Peltonen (1997)[113] porównał grupę chorych z pękniętym tętniakiem z grupą kontrolną, którą stanowili chorzy operowani z powodu niepękniętego tętniaka mózgu i wykazał, że KP powoduje wzrost stężenia kompleksów TAT, produktów degradacji fibryny i D-dimerów. Badania te potwierdziły, że cięższy stan kliniczny jest związany z wyższym stężeniem D-dimerów w badaniu przy przyjęciu do szpitala oraz, że ich poziom jest związany z odległymi wynikami leczenia. U chorych, u których wystąpił odległy deficyt neurologiczny, w badaniu w pierwszej dobie po operacji były znamiennie wyższe stężenia kompleksów TAT, D-

dimerów i inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1). KP powodował aktywację koagulacji i fibrynolizy, i proces ten jest ściśle związany z wyjściowym stanem klinicznym i odległymi wynikami leczenia, zaś aktywacja po zabiegu ma związek z wystąpieniem zmian niedokrwiennych mózgu.

Nina (2001)[114] podał wyniki, które sugerują, że generacja trombiny jest związana ze stopniem uszkodzenia mózgu przez KP oraz prawdopodobnie z odległymi powikłaniami niedokrwiennymi. Potwierdził znamienny związek między stężeniem kompleksów TAT a odległymi wynikami leczenia. Stwierdził także wysoką korelację pomiędzy stężeniem D-dimerów (>1000 μg/l), a złym wynikiem leczenia (odległym deficytem neurologicznym).

Fujii (2001)[115] wykazał, że do aktywacji układu krzepnięcia i fibrynolizy, mierzonej podwyższeniem stężeń kompleksów TAT, kompleksów plazmina-antyplazmina i D-dimerów, dochodzi, gdy krew osiąga przestrzeń podpajęczynówkową. Krwiaki śródmiąższowe bez współistniejącego KP i bez przebicia do układu komorowego nie mają tak dużego wpływu na systemową aktywację układu krzepnięcia, pomimo aktywacji miejscowej w tkance bezpośrednio otaczającej krwiak mózgu. Zdaje się to potwierdzać hipotezę, że obecność krwi w przestrzeni podpajęczynówkowej jest odpowiedzialna za systemową aktywację układu krzepnięcia.

2. Cel pracy.

Celem pracy jest zbadanie układu krzepnięcia u chorych, którzy przebyli krwotok podpajęczynówkowy i operację wyłączenia pękniętego tętniaka z krążenia mózgowego, a szczególnie ocena:

1. Jak zachowują się parametry układu krzepnięcia w surowicy krwi po krwotoku podpajęczynówkowym w porównaniu z grupą kontrolną.
2. Czy ilość krwi stwierdzonej w tomografii komputerowej mózgu koreluje ze stopniem aktywacji układu krzepnięcia w surowicy krwi?
3. Czy stan neurologiczny po krwotoku podpajęczynówkowym ma związek ze stopniem aktywacji układu krzepnięcia w surowicy krwi?
4. Czy ocena układu krzepnięcia po krwotoku podpajęczynówkowym z tętniaka może być niezależnym czynnikiem prognostycznym przebiegu choroby?
5. Czy jest związek pomiędzy wybranymi parametrami krzepnięcia a wystąpieniem odległego deficytu neurologicznego?

3. Materiał i metody.

Prospektywne badania prowadzone od listopada 2001 r. do września 2002 r. objęły 156 chorych leczonych w Klinice Neurochirurgii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Grupę badaną stanowiło 72 chorych, którzy przebyli KP z powodu pęknięcia tętniaka mózgu. W grupie kontrolnej było 84 chorych leczonych w Klinice z powodu innych schorzeń. Nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic w zakresie wieku pacjentów i płci w obu grupach (tab. I).

Tabela I. Porównanie grupy kontrolnej i badanej: wiek, płeć. Do porównania wykorzystano test t-Studenta.

Grupa	n	Wiek (lata)				Płeć	
		x	SD	min	max	żeńska	męska
badana	72	53,2	10,7	31	77	37 (51,3%)	35 (48,7%)
kontrolna	84	16,4	1,2	29	77	39 (46,4%)	45 (53,6%)

Kryterium wykluczenia chorych z badania stanowiło: wystąpienie chorób zakrzepowo-zatorowych przed lub w trakcie leczenia w Klinice Neurochirurgii, zaburzenia krzepnięcia krwi, skazy krwotoczne w wywiadzie, terapia lekami wpływającymi na układ krzepnięcia (np. pochodne dikumarolu, heparyna), przewlekłe choroby wątroby. U wszystkich chorych wykluczono występowanie przeciwciał anty-HBS w surowicy krwi. W grupie badanej nie stwierdzono po zabiegu objawów zespołu wykrzepiania śródnaczyniowego lub objawów klinicznych zakrzepicy żył głębokich.

Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu wyrazili pisemną zgodę udziału w badaniu zgodnie z obowiązującymi przepisami. Zgodę na przeprowadzenie eksperymentu medycznego wyraziła Komisja Bioetyczna Uniwersytetu Jagiellońskiego w dniu 25 października 2001 (opinia nr KBET/121/B/2001).

3.1 Grupa badana.

U wszystkich pacjentów wykonano tomografię komputerową głowy oraz panangiografię naczyń mózgowych. W 12 przypadkach stwierdzono mnogie tętniaki mózgu, u trzech chorych było więcej niż dwa tętniaki. Dystrybucję tętniaków mózgu ilustruje tabela II.

Tabela II. Lokalizacja tętniaków mózgu w grupie badanej.

Lokalizacja tętniaka	n
kompleks tętnicy łączącej przedniej	33
tętnica łącząca tylna	18
tętnica środkowa mózgu	24
tętnica szyjna wewnętrzna (rozwidlenie)	3
tętnica naczyniówkowa przednia	1
tętnica podstawna	3
tętnica oczna	5
tętnica okołospoidłowa	1
tętnica móżdżkowa przednia górna	1
Razem	89

Przykłady tętniaków mózgu uwidocznione za pomocą cyfrowej angiografii subtrakcyjnej przedstawiają ryciny nr 2 - 5.

Ryc. 2. Chora A.G. , lat 46. Cyfrowa angiografia subtrakcyjna. Workowaty tętniak przy odejściu tętnicy łączącej tylnej od prawej tętnicy szyjnej wewnętrznej.

Ryc. 3. Chora A.G. , lat 46. Ten sam tętniak - cyfrowa rekonstrukcja trójwymiarowa. Workowaty tętniak przy odejściu tętnicy łączącej tylnej od prawej tętnicy szyjnej wewnętrznej.

Ryc. 4. Chora E.R. , lat 52. Tętniak tętnicy łączącej przedniej mózgu.

Ryc. 5. Chory S.D. , lat 64. Tętniak bifurkacji tętnicy mózgu środkowej lewej.

Do badania kwalifikowano chorych diagnozowanych w ciągu pierwszych trzech dni od wystąpienia objawów KP. Wszyscy chorzy byli operowani we wczesnym okresie, tzn. w ciągu pierwszych 72 godzin od dnia KP. Zabieg polegał na wykonaniu kraniotomii pterionalnej oraz mikrochirurgiczym wyłączeniu tętniaka z krążenia mózgowego za pomocą metalowego zacisku Yasargila (clipping). W przypadku mnogich tętniaków klipsowano wszystkie tętniaki dostępne z jednostronnego otwarcia czaszki. Wszystkie operacje były przeprowadzane w znieczuleniu ogólnym, złożonym dożylno-dotchawiczym.

Ośmiu chorych zmarło w trakcie leczenia w Klinice Neurochirurgii (od 4 do 14 doby po zabiegu operacyjnym). Przyczynami zgonów były: obrzęk mózgu, zawał niedokrwiennny mózgu, krwiak w loży operacyjnej, zapalenie płuc. U 7 chorych nie wykonano drugiego, kontrolnego badania parametrów krzepnięcia i fibrynolizy.

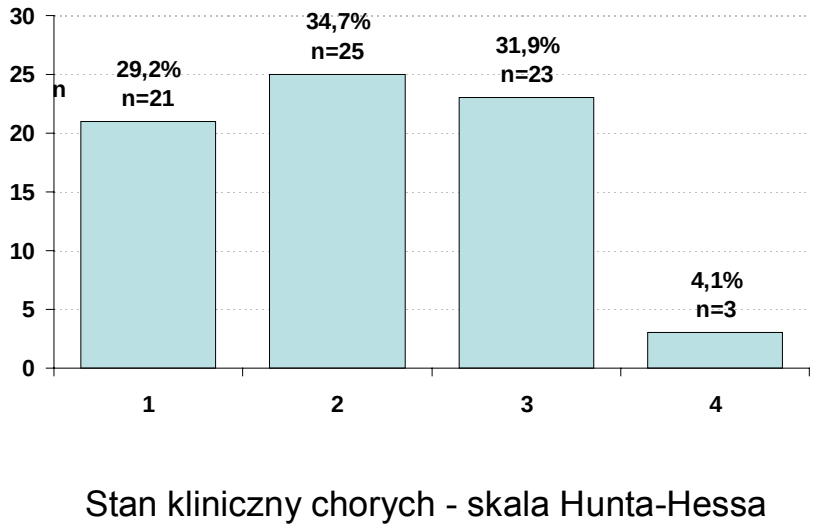
U wszystkich chorych podawano nimodypinę (Nimotop®) w dożylnym wlewie w dawce 10 ml/h i utrzymywano w zmniejszających się dawkach do 7- 14 doby po operacji. Wszyscy pacjenci otrzymywali od dnia przyjęcia deksamethason w dawkach 4 mg co 8 godzin. Od 3 doby po operacji zmniejszano dawkę deksamethasonu, przechodząc z formy dożylnej na doustną. Wszyscy chorzy po operacji od doby 0 do 3 byli leczeni przeciwobrzękowo furosemidem i mannitolem. Furosemid stosowano doustnie lub dożylnie w dawkach od 20 do 40 mg na dobę. Mannitol był stosowany dożylnie w dawkach od 100 do 250 ml w jednej, dwóch lub trzech dawkach na dobę. Chorzy nie otrzymywali leków antyfibrynolitycznych. Ponadto leczenie obejmowało utrzymywanie normowolemii, indukowanie łagodnej hypertensji (140-150 mmHg), transfuzji krwi w przypadku niedokrwistości. Od pierwszej doby po zabiegu operacyjnym wszyscy chorzy otrzymywali Fraxiparin w dawce 1 x 7.500 j.m.

Stan kliniczny chorych z grupy badanej był oceniany w dniu przyjęcia w skali Hunta-Hessa [116] (tab. III), przy czym do diagnostyki i leczenia operacyjnego w Klinice nie kwalifikowano pacjentów w stanie skrajnie ciężkim (5 stopień skali Hunta-Hessa).

Tabela III. Skala oceny klinicznej chorych po KP wg Hunta-Hessa.

Stopień	Stan kliniczny
1	chory bez objawów neurologicznych lub łagodny ból głowy, niewielki zespół oponowy, brak objawów ogniskowych
2	chory przytomny, umiarkowany lub silny ból głowy, wyraźny zespół oponowy, może wystąpić porażenie nerwów czaszkowych
3	senność, splątanie, objawy ogniskowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego,
4	chory nieprzytomny lub stupor, umiarkowany lub ciężki niedowład połowiczy, zaburzenia wegetatywne
5	głęboka śpiączka, sztywność odmóżdżeniowa, rozkojarzenie wegetatywne, stan terminalny

Niemal wszyscy chorzy z grupy badanej (n=69, tzn. 95.9%) znajdowali się w I-III° skali Hunta Hessa (ryc. 6).



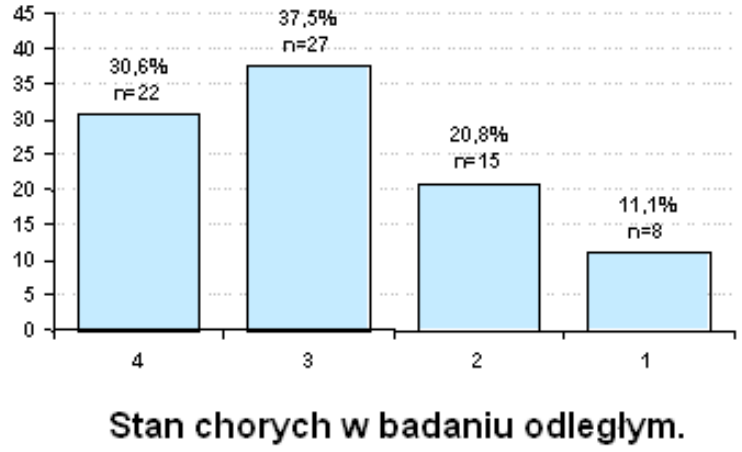
Ryc. 6. Stan kliniczny grupy badanej przy przyjęciu do Kliniki w skali Hunta-Hessa.

U chorych wykonano kontrolne badanie stanu neurologicznego w okresie odległym tzn. pomiędzy 3 a 6 miesiącem po wypisaniu z Kliniki. Badanie neurologiczne wykonywano w czasie kontrolnych wizyt ambulatoryjnych. W przypadku chorych leczonych przewlekle w Oddziałach Neurologicznych informacje na temat aktualnego stanu neurologicznego uzyskano drogą telefoniczną. Do oceny użyto zmodyfikowanej skali GOS- Glasgow Outcome Scale (tab. IV) [117].

Tabela IV. Kliniczna skala odległych wyników leczenia.

Skala oryginalna	Skala zmodyfikowana	Stan kliniczny pacjenta
Stopień:		
5	4	powrót do zdrowia
4	3	średniego stopnia uszkodzenia neurologiczne; zdolny do samodzielnego poruszania się
3	3	ciężkie uszkodzenia neurologiczne; przytomny, uzależniony od pomocy osób trzecich przy wykonywaniu codziennych czynności
2	2	przewlekły stan wegetatywny
1	1	zgon

Stan neurologiczny w badaniu odległym obrazuje rycina 7.



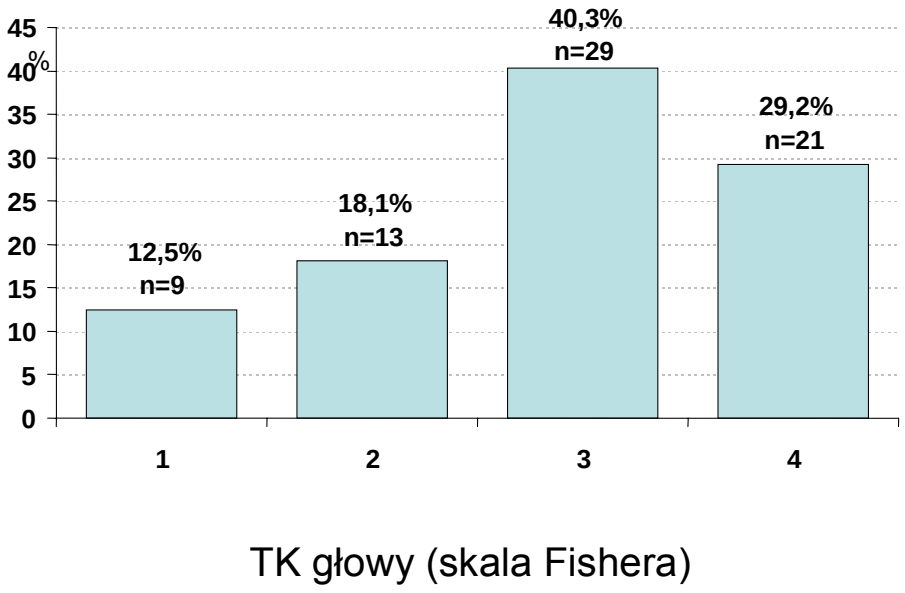
Ryc. 7. Stan neurologiczny w badaniu odległym w zmodyfikowanej skali GOS (Glasgow Outcome Scale).

Wszyscy pacjenci z grupy badanej mieli wykonaną tomografię komputerową głowy (TK) jako pierwsze badanie diagnostyczne. Kontrolne badania TK wykonywano między 6 a 10 dobą po operacji oraz w czasie odległym tzn. pomiędzy 3 a 6 miesiącem po wypisaniu z Kliniki. Wszystkie badania TK głowy wykonane przed operacją oceniono pod kątem ilości wynaczynionej krwi. Do oceny użyto skali Fishera (tab. V) [118].

Tabela V. Skala oceny ilości wynaczynionej krwi po krwotoku podpajęczynówkowym w tomografii komputerowej głowy wg Fishera.

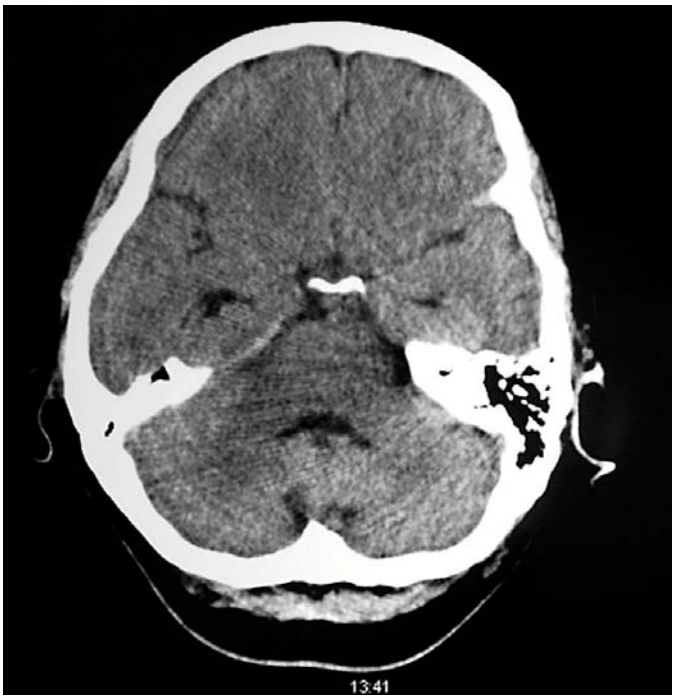
Stopień	Krew w TK
1	brak krwi
2	krew rozproszona podpajęczynówkowo w warstwach cieńszych niż 1 mm
3	krew zlokalizowana w skrzepach o grubości równej lub większej niż 1 mm
4	krwiak śródmiąższowy lub hemocephalus

Przeważali chorzy z dużą ilością wynaczynionej krwi (III i IV° skali Fishera). Najwięcej chorych (n=29, tzn. 40,3%) było w III° tej skali (ryc. 8).



Ryc. 8. Ilość wynaczynionej krwi w krwotoku podpajęczynówkowym. Ocena na podstawie przedoperacyjnej tomografii komputerowej głowy wyrażona w skali Fishera.

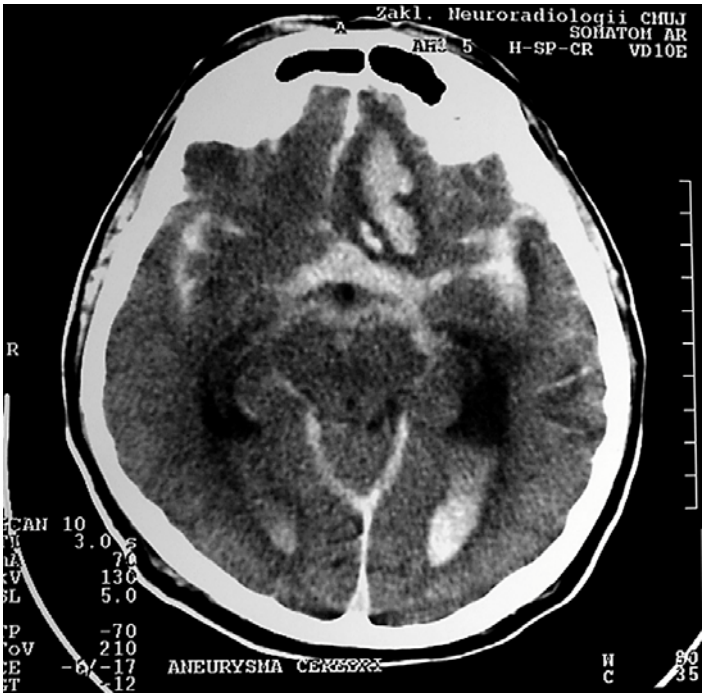
Przykładowe tomografie komputerowe głowy ilustrujące skalę Fishera obrazują ryciny 9 - 12.



Ryc. 9. I° w skali Fishera. Pacjent B.G. Druga doba po krwotoku podopajęczynówkowym potwierdzonym w nakłuciu lędźwiowym. Angiografia wykazała obecność workowatego tętniaka prawej tętnicy środkowej mózgu.

Ryc. 10. II° w skali Fishera. Pacjent P.P. Pierwsza doba po krwotoku podpajęczynówkowym. Widoczna krew w szczelinie międzypółkulowej mózgu. Angiografia wykazała obecność workowatego tętniaka mózgu prawej tętnicy okołospoidłowej.

Ryc. 11. III° w skali Fishera. Pacjent M.S. Pierwsza doba po krwotoku podpajęczynówkowym. Widoczne skrzepy krwi na podstawie czaszki, w zbiorniku okalającym, na namiocie móżdżku oraz w szczelinie Sylwiusza po lewej stronie. Angiografia wykazała obecność workowatego tętniaka mózgu w miejscu odejścia tętnicy naczyniówkowej przedniej od lewej tętnicy szyjnej wewnętrznej.



Ryc. 12. IV° w skali Fishera. Pacjent A.G. Pierwsza doba po krwotoku podpajęczynówkowym. Widoczny krwiak lewego płata czołowego, skrzepy krwi na

podstawie czaszki, w zbiorniku okalającym, na namiocie móżdżku oraz w szczelinach Sylwiusza obustronnie. Widoczna krew w komorach bocznych mózgu obustronnie. Angiografia wykazała obecność workowatego tętniaka tętnicy łączącej przedniej mózgu.

TK głowy, wykonane po operacji, bezpośrednio oraz w 3-6 miesiącu po zabiegu, oceniano pod kątem wystąpienia ognisk zawałowych. Za ognisko zawałowe uznawano zmianę hypodensyjną nieobecną w przedoperacyjnej TK i występującą w miejscu, gdzie nie stwierdzono wcześniej krwiaka śródmiąższowego mózgu. Przykład przedstawia rycina nr 13.

Ryc. 13. Chora E.K. Tomografia komputerowa mózgu wykonana w 3 dobie po operacji. Widoczna strefa hypodensyjna w zakresie unaczynienia lewej tętnicy naczyniówkowej. Widoczne także powietrze ponad płatami czołowymi mózgu oraz w rogu czołowym lewej komory bocznej.

3.2 Grupa kontrolna.

Grupę kontrolną stanowiło 84 pacjentów leczonych w Klinice Neurochirurgii z powodu innych schorzeń: wypadniętego jądra miażdżystego tarczy międzykręgowej lędźwiowego bądź szyjnego odcinka kręgosłupa, mikrogruczolaka przysadki mózgowej, zespołu cieśni

nadgarstka, neuralgii nerwu trójdzielnego, torbieli pajęczynówki, defektu sklepienia czaszki. W grupie kontrolnej opisane poniżej badania przeprowadzane były jedynie przed operacją. Przyczyny leczenia obrazuje tabela VI.

Tabela VI. Przyczyny leczenia w grupie kontrolnej.

Przyczyna leczenia	n	%
dyskopatia lędźwiowa	64	76,2
dyskopatia szyjna	2	2,4
torbiel pajęczynówki	3	3,6
zespół cieśni nadgarstka	3	3,6
mikrogruczolak przysadki	6	7,1
neuralgia nerwu trójdzielnego	2	2,4
defekt sklepienia czaszki	4	4,7
Razem	84	100

3.3 Pobieranie próbek krwi od pacjentów.

W dniu przyjęcia do Kliniki wykonywano standardowo badania układu krzepnięcia krwi: czas APTT, czas protrombinowy oraz oznaczano stężenie fibrynogenu. Badanie elektrolitów oraz morfologii krwi przeprowadzano w dniu przyjęcia do Kliniki i powtarzano w 1 i 7 dobie po operacji. W pobranych próbkach dodatkowo badano stężenie D-dimerów oraz kompleksów TAT. Nie było konieczne wykonywanie dodatkowych pobrań krwi żylnej. Do pobrania krwi używano zamkniętych, próżniowych probówek typu Vacutainer®. Do badania stężenia D-dimerów i kompleksów TAT używane były probówki z 0,11 M cytrynianem sodu o pojemności 3 ml. Mieszano delikatnie 9 części krwi żylnej z 1 częścią cytrynianu sodu, unikając tworzenia piany. Natychmiast po pobraniu probówki były

transportowane do laboratorium i odwirowywane przez 15 min z prędkością 1500g (3000 obr./min). Następnie osocze krwi było oddzielane, rozlane do dwóch polipropylenowych probówek typu Eppendorf i zamrożone w - 25^{0}C. Czas upływający od chwili pobrania krwi z żyły do zamrożenia próbki osocza nigdy nie był dłuższy niż 40 minut. Badania stężenia D-dimerów i kompleksów TAT wykonano w ciągu jednego miesiąca od pobrania krwi. Zamrożone osocze było rozmrażane przed badaniem w ciągu 10 minut w temperaturze + 37^{0}C. Do drugiej probówki próżniowej typu Vacutainer pobierano kolejną porcję krwi żylnej i oznaczano stężenie fibrynogenu, czas PT i czas APTT. Badania te wykonywano aparatem Behring Coagulation System. Pobranie próbek krwi do badań pooperacyjnych wykonywano w 7 dobie po zabiegu w godz. 7.00- 8.00, w sposób identyczny jak powyżej opisany. Badania te wykonywano w Katedrze Biochemii Klinicznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego.

3.5 Oznaczanie stężenia kompleksów trombina-antytrombina (TAT).

Stężenie kompleksów TAT oznaczano testem immunoenzymatycznym Enzygost® TAT micro. Jest to test typu "sandwich" przeznaczony do ilościowego oznaczania in vitro ludzkiego kompleksu TAT. W metodzie tej z powierzchnią płytki do mikromiareczkowania związane są przeciwciała przeciwko trombinie, które wiążą podczas inkubacji występujące w badanej próbce cząstki kompleksu TAT. Płytka jest następnie przemywana w celu usunięcia niezwiązanych składników. W toku drugiej reakcji przeciwciała przeciwko ludzkiej antytrombinie III, związane z peroksydazą, łączą się z wolnymi determinantami antytrombiny III. Płytka jest ponownie przemywana w celu wypłukania nadmiaru enzymu związanego z przeciwciałem, następnie określana jest aktywność peroksydazy. Enzymatyczna reakcja pomiędzy nadtlenkiem wodoru a chromogenem jest kończona przez dodanie rozcieńczonego kwasu siarkowego. Intensywność koloru jest proporcjonalna do stężenia kompleksów TAT i

jest mierzona fotometrycznie na czytniku płytek firmy Lab-system przy długości fali światła 492 nm.

Każde oznaczenie wykonywane było w duplikacie. Stężenie kompleksów TAT było odczytywane z krzywej standardowej wykonywanej każdorazowo do każdej serii oznaczeń. Do każdej serii jest dołączone osocze kontrolne o znanym stężeniu kompleksów TAT. Wzorce wchodzące w skład zestawu zapewniają pomiary w zakresie stężenia od 2 do 60 μg/ml. W przypadku stężenia wyższego konieczne jest rozcieńczenie próbki prawidłowym osoczem. Użyty test jest testem o bardzo wysokiej specyficzności dla ludzkich kompleksów TAT. Precyzja oznaczeń wyrażona jako współczynnik zmienności (CV %) nie była większa niż 5 % dla oznaczenia w obrębie jednego zestawu i nie większa niż 7 % pomiędzy seriami oznaczeń. Norma stężenia kompleksów TAT u dorosłych, określana tą metodą, wynosi 1.0 - 4.1 μg/ml (od 2,5 do 97,5 percentyla) [119]. Producentem zestawów jest firma Dade Behring Marburg GmbH (Marburg, Niemcy).

Procedura oznaczania przebiegała w następujących etapach:

1. Do każdej studzienki mikropłytki przeniesiono 50 μl buforu próbki (TAT). Następnie do każdej studzienki dodano 50 μl wzorca, kontroli lub próbki badanego osocza. Po napełnieniu mikropłytki były wstrząsane.
2. Mikropłytki zostały przykryte folią samoprzylepną i inkubowane przez 15 minut w łaźni wodnej w temperaturze +37^{0}C.
3. Po zdjęciu folii samoprzylepnej zaaspirowano wszystkie studzienki, napełniono je 0,3 ml rozcieńczonego roztworu do płukania i zaaspirowano ponownie. Powtórzono płukanie w identyczny sposób jeszcze dwukrotnie. Następnie usunięto pozostałość roztworu do płukania.
4. Do każdej studzienki przeniesiono pipetą 100 μl roboczego roztworu koniugatu.

5. Zakryto mikropłytki świeżą folią samoprzylepną i inkubowano przez 15 minut w łaźni wodnej w temperaturze +37^{0}C.
6. Przed zakończeniem okresu inkubacji został sporządzony roztwór roboczy chromogenu w następujący sposób: przeniesiono 10 ml buforu/substratu POD w temperaturze 25^{0}C do fiolki chromogenu POD i wstrząśnięto.
7. Usunięto folię samoprzylepną z mikropłytek, aspirowano wszystkie studzienki i przepłukano w sposób opisany w punkcie 3.
8. Do każdej studzienki zostało dodane 100 µl świeżo sporządzonego roztworu roboczego chromogenu.
9. Zakryto mikropłytki świeżą folią samoprzylepną i inkubowano je przez 30 min. w temperaturze 20^{0}C, w warunkach bez dostępu światła.
10. Zdjęto folię samoprzylepną i dodano 100 µl roztworu przerywającego reakcję POD.
11. W ciągu jednej godziny odczytano wyniki wobec wody destylowanej. Długość fali przy pomiarze: 492 nm. Wyniki odczytano z wykresu krzywej referencyjnej po obliczeniu średnich wartości absorbancji.

3.4 Oznaczanie stężenia D-dimerów.

Stężenie D-dimerów w surowicy krwi oznaczano metodą turbidymetrii lateksowej aparatem Behring Coagulation System. Założenia metody są następujące: cząstki polistyrenu są połączone wiązaniami kowalencyjnymi z przeciwciałami monoklonalnymi (DD5) przeciwko rejonowi łącznikowemu, odpowiedzialnemu za tworzenie wiązań krzyżowych produktów degradacji fibryny (D-dimerów). Po zmieszaniu z próbką osocza cząstki te ulegają aglutynacji. Region łącznikowy ma stereosymetryczną budowę, tzn. występują dwa epitopy wiążące przeciwciała monoklonalne. W konsekwencji jedno przeciwciało wystarcza do

rozpoczęcia reakcji aglutynacji, która jest wykrywana turbidymetrycznie przez ocenę wzrostu zmętnienia roztworu.

Wszystkie etapy przygotowania i oznaczania serii testów były wykonywane automatycznie analizatorem Behring Coagulation System. Przedział referencyjny dla tej metody oznaczono w badaniu przypuszczalnie zdrowych, dorosłych uczestników (n=136). Uzyskano następujące wyniki: średnia- 141,7 μg/l, mediana- 126,4 μg/l. Górny zakres normy stężenia D-dimerów wyniósł 342 μg/l (95 percentyl) (dane producenta, van Beek, 1993)[120]. Producentem odczynników jest firma Dade Behring Marburg GmbH (Marburg, Niemcy).

Całkowity zakres pomiarowy w analizatorach Behring Coagulation System wynosi od 50 do 6500 μg/l. Oznaczenia w obrębie tego zakresu odbywają się za pomocą dwóch niezależnie kalibrowanych metod (D-dimer niskie stężenie: 50-800 μg/l; D-dimer wysokie stężenie 750-6500 μg/l). W przypadku, gdy stężenie w próbce wykracza poza zakres pomiarowy, próbkę można rozcieńczyć za pomocą soli fizjologicznej. Metoda ta cechuje się dużą swoistością; nie stwierdzono, by fibrynogen w stężeniu do 9 g/l lub fragment D produktu degradacji fibrynogeny w stężeniu do 20 mg/l mogły mieć istotny wpływ na wynik oznaczenia.

Badania precyzji metody w analizatorach Behring Coagulation System prowadzono analizując oznaczenia osocza D-Dimer Control Plasma I i II oraz dwóch zakresów stężeń ludzkiego osocza: prawidłowego i patologicznego. Uzyskane współczynniki zmienności (CV) w obrębie serii testów (precyzja jednego cyklu pomiarów) wynosiły od 1,3% do 3%. Współczynnik zmienności pomiędzy seriami pomiarów wynosił od 0,8% do 3,8%.

3.6 Metody statystycznej analizy danych.

Uzyskane dane opracowano pod względem statystycznym wykorzystując metody statystyki opisowej z uwzględnieniem parametrów rozkładu takich jak średnia arytmetyczna, odchylenie standardowe, rozstęp (minimum i maksimum) oraz procentowej częstości

występowania. Dla porównań dwóch grup stosowano test t-Studenta przy normalnym rozkładzie danych. W celu ustalenia, czy badane zmienne miały rozkład normalny, stosowano test Shapiro-Wilka. W przypadku braku normalności rozkładu danych analizowanych w badanych grupach do porównań zastosowano testy nieparametryczne: test Manna-Whitneya dla porównania dwóch grup lub test Kruskala-Wallisa dla trzech i więcej grup.

Wybrane parametry krzepnięcia i fibrynolizy w grupach badanej i kontrolnej porównano za pomocą testu t-Studenta lub Manna-Whitney`a. Związek pomiędzy wybranymi parametrami krzepnięcia i fibrynolizy a ilością wynaczynionej krwi w KP oraz wyjściowym stanem klinicznym pacjentów badano testem Kruskala-Wallisa. Badania pooperacyjne wybranych parametrów układu krzepnięcia i fibrynolizy i ich związki ze stanem klinicznym, ilością wynaczynionej w KP krwi oraz odległymi wynikami leczenia przeprowadzono za pomocą testu Kruskala-Wallisa. Występowanie współzależności pomiędzy badanymi zmiennymi analizowano współczynnikiem korelacji rang Spearmana.

Wykorzystując analizę krzywej ROC wyznaczono punkty krytyczne analizowanych zmiennych różnicujące chorych w zależności od stanu neurologicznego w badaniu odległym. Traktując te wartości jako punkty diagnostyczne obliczono dla nich czułość i swoistość. Przeprowadzono metaanalizę wykorzystując iloraz szans (OR) oraz ryzyko względne (RR) dla ciężkiego przebiegu pooperacyjnego, zgonu i wystąpienia ODN. W celu oszacowania wpływu wybranych zmiennych niezależnych (wybranych parametrów krzepnięcia i fibrynolizy) na wystąpienie zgonu chorego, cieżkiego przebiegu choroby i ODN przeprowadzono analizę regresji logistycznej.

Jako nieistotne statystycznie (NS) oznaczono poziomy istotności $p>0,05$. Za istotne przyjmowano wyniki testów dla których p było mniejsze lub równe 0.05 – w tych przypadkach podawano otrzymaną wartość poziomu prawdopodobieństwa p.

Wszystkie obliczenia, za wyjątkiem metaanalizy i analizy krzywej ROC, wykonywano z użyciem pakietu statystycznego STATISTCA 5.0. Analizę krzywych ROC opracowano z wykorzystaniem pakietu StatsDirect. wersja 2.2.4 z 25 lutego 2003 r.

4. Wyniki.

4.1 Porównanie przedoperacyjnych wartości wybranych parametrów układu krzepnięcia w grupach badanej i kontrolnej.

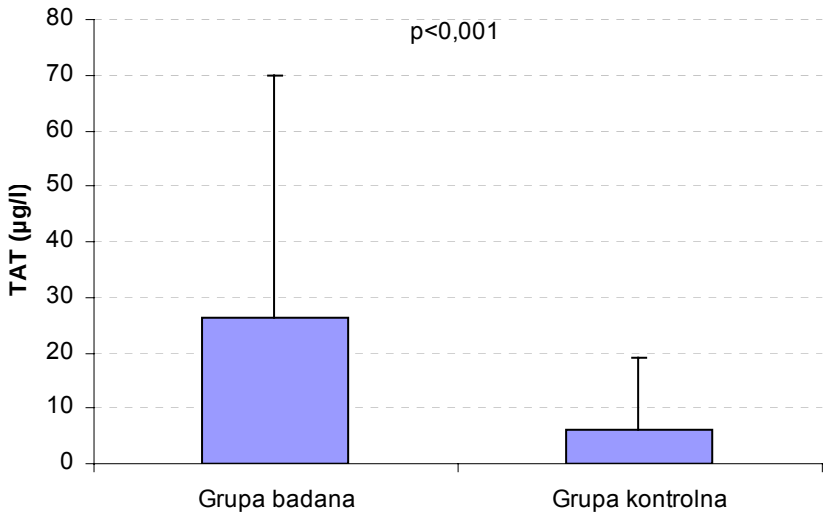
Wyniki przedoperacyjnych badań wybranych parametrów układu krzepnięcia i fibrynolizy w grupach badanej i kontrolnej zostały zestawione w tabeli VII oraz na rycinach 14-18.

Tabela VII. Porównanie wybranych parametrów układu krzepnięcia i fibrynolizy w grupie badanej i kontrolnej. Badania przedoperacyjne.

Badany parametr	Grupa	n	x	OS	Me	min	max	p
TAT (µg/l)	Badana	72	26,3	43,5	11,3	1,3	196,7	<0,001
	Kontrolna	84	6,0	13,2	3,1	1,2	117,7	
D-dimery (µg/l)	Badana	72	768,8	1841,7	207,55	49,9	10000	0,048
	Kontrolna	84	324,4	363,1	234,5	49,9	2996,9	
PT (INR)	Badana	72	1,04	0,09	1,025	0,88	1,3	NS
	Kontrolna	83	1,06	1,0	1,0	0,9	1,3	
APTT (sek.)	Badana	72	27,9	3,7	27,9	20,2	42	0,021
	Kontrolna	83	29,3	3,5	29,2	20,1	41,8	
Fibrynogen (g/l)	Badana	72	4,08	1,72	3,56	2,2	12,4	<0,001
	Kontrolna	83	3,28	0,81	3,15	2,1	7,0	

a/ Kompleksy trombina-antytrombina.

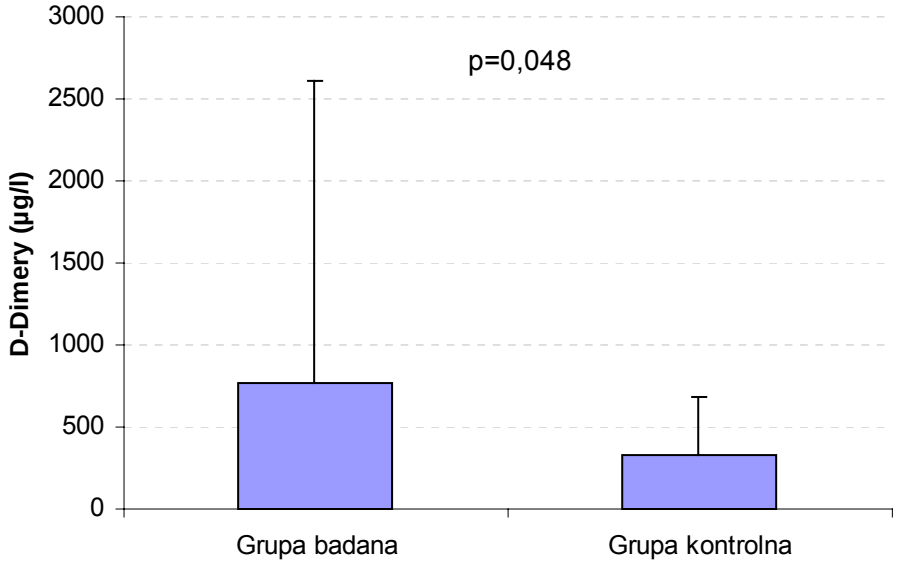
Średnia kompleksów TAT w grupie badanej wynosiła 26,3 µg /l (± 43,5), a w grupie kontrolnej 6,0 µg/l (± 13,2). Znaleziono znamiennie wyższy poziom kompleksów TAT u pacjentów, którzy przebyli KP, w porównaniu z grupą kontrolną na poziomie istotności p< 0,001 (rycina 14).



Ryc. 14. Poziom kompleksów TAT (µg/l) w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej. Test U-Manna-Whitney`a.

b/ D-dimery.

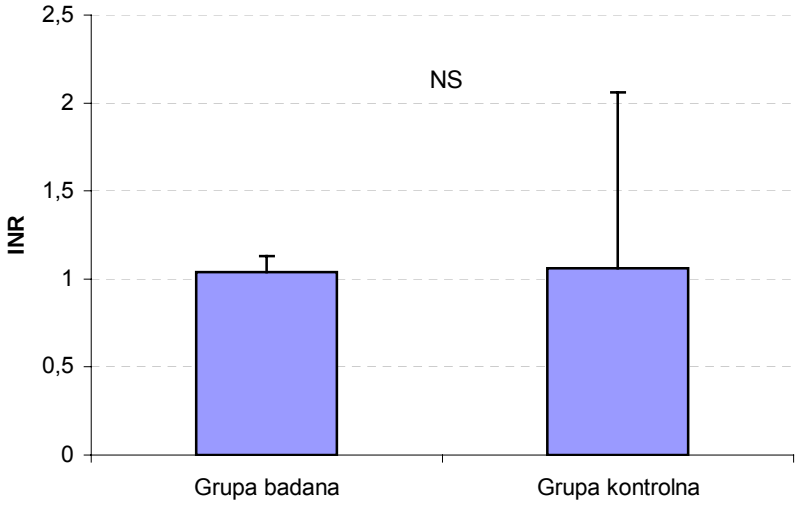
Analogiczne testy przeprowadzono dla D-dimerów. W grupie badanej średnia poziomu D-dimerów wyniosła 768,8 µg/l (± 1841,7), zaś w grupie kontrolnej 324,4 µg/l (±363.1). Wykazano znamiennie wyższy poziom D-dimerów w grupie pacjentów, którzy przebyli KP, w stosunku do grupy kontrolnej przy poziomie istotności p=0,048 (rycina 15).



Ryc. 15. Poziom D-dimerów (µl/l) w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej. p = 0,048. Test U-Manna-Whitney`a.

c/ Czas protrombinowy.

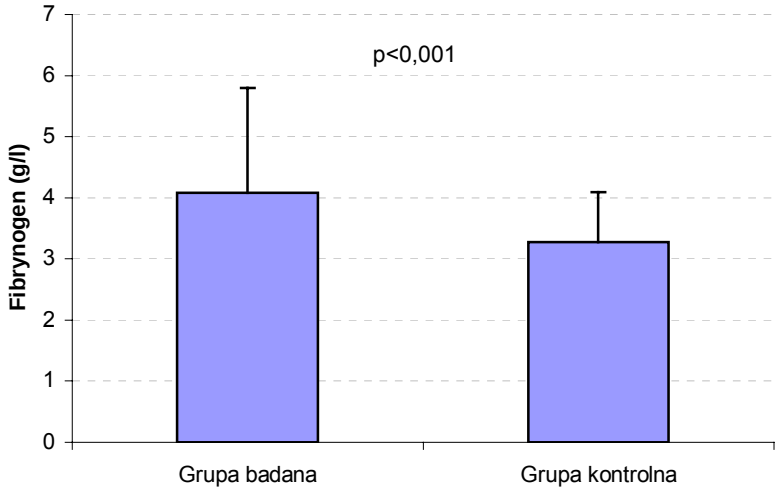
Dla czasu protrombinowego (INR) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą chorych, którzy przebyli KP (średnia 1,04 ± 0,09), a grupą kontrolną (średnia 1,06 ± 1,0) (rycina 16).



Ryc. 16. Czas protrombinowy w grupie badanej i kontrolnej. Nie wykazano znamienności statystycznej. Test U-Manna-Whitneya.

d/ Fibrynogen.

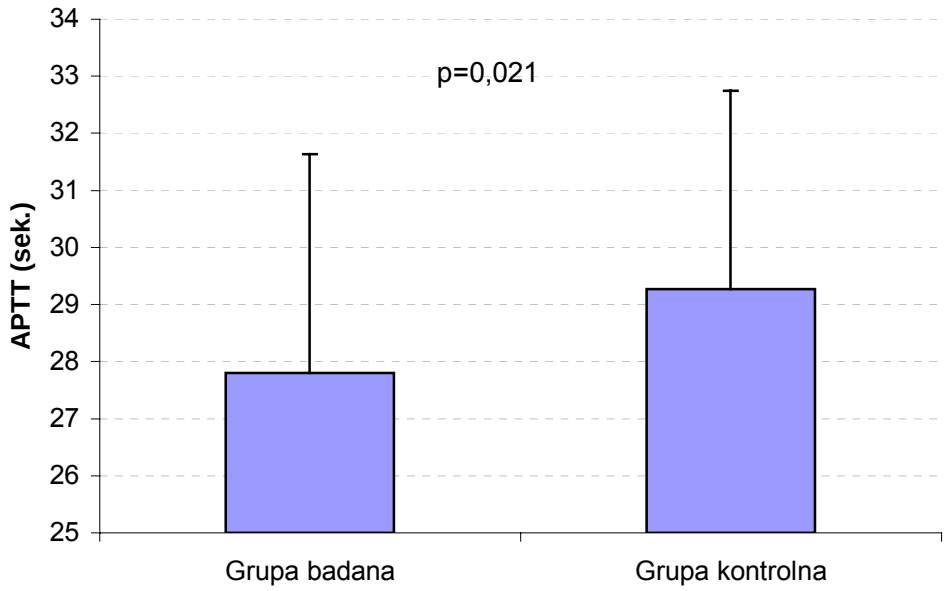
Wykazano statystycznie wyższy poziom fibrynogenu w grupie chorych, którzy przebyli KP w porównaniu z grupą kontrolną. Poziom istotności p<0,001. Średnia w grupie badanej wyniosła 4,08 g/l (± 1,72 g/l), zaś w grupie kontrolnej 3,28 g/l (± 0,81 g/l) (rycina 17).



Ryc. 17. Stężenie fibrynogenu w grupie badanej i kontrolnej. p = 0.012. Test t-Studenta.

e/ Czas kaolinowo-kefalinowy (APTT).

Średnia wartości czasu APTT dla grupy chorych, którzy przebyli KP wynosi 27,9sec. (±3,7), zatem jest krótsza od średniej wartości grupy kontrolnej, dla której czas ten wynosi 29,3 sec. (± 3,5). Różnica ta jest znamienna statystycznie przy poziomie istotności p=0,021 (rycina 18).



Ryc. 18. Czas kaolinowo-kefalinowy w grupie badanej i kontrolnej. p=0,021. Test t-Studenta.

4.2 Porównanie wybranych parametrów krzepnięcia w zależności od obrazu krwotoku podpajęczynówkowego w tomografii komputerowej mózgu. Badania przedoperacyjne.

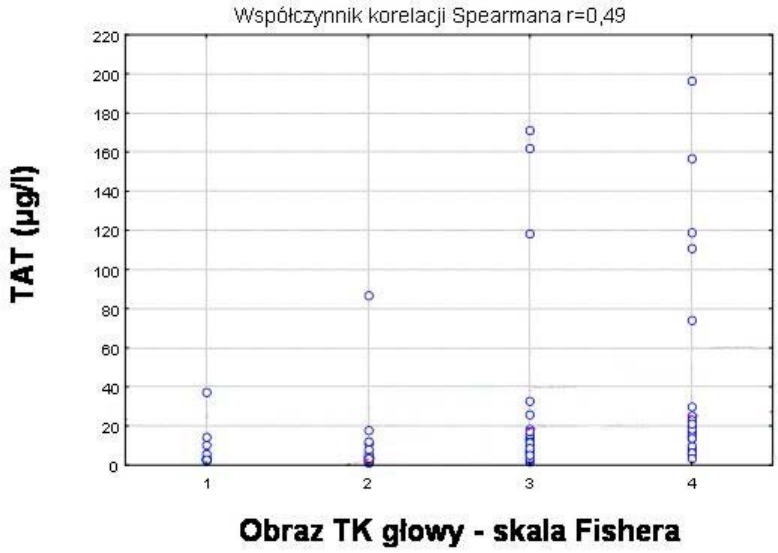
a/ Kompleksy trombina-antytrombina.

Poziomy kompleksów TAT rosną wraz z ilością wynaczynionej krwi zobrazowanej w TK mózgu. Do oceny TK użyto skali Fishera (tabela VIII).

Tabela VIII. Poziom kompleksów TAT we krwi pacjentów przy przyjęciu do Kliniki w zależności od obrazu TK mózgu.

Skala Fishera	n	TAT (μg/ml)			
		x	OS	min	max
1º	9	9,2	11,2	2,6	37,1
2º	13	12,4	22,9	1,3	86,8
3º	29	25,6	44,3	1,5	171,3
4º	21	43,0	55,2	3,4	196,7

Dodatnią współzależność stwierdzono pomiędzy stężeniem kompleksów TAT a ilością wynaczynionej krwi zobrazowanej w TK mózgu (p<0,001) (ryc.190).



Ryc. 19. Zależność pomiędzy obrazem TK głowy przy przyjęciu do Kliniki a stężeniem kompleksów TAT w badaniu przedoperacyjnym. Współczynnik korelacji rang Spearmana r= 0,49 dla p<0,001

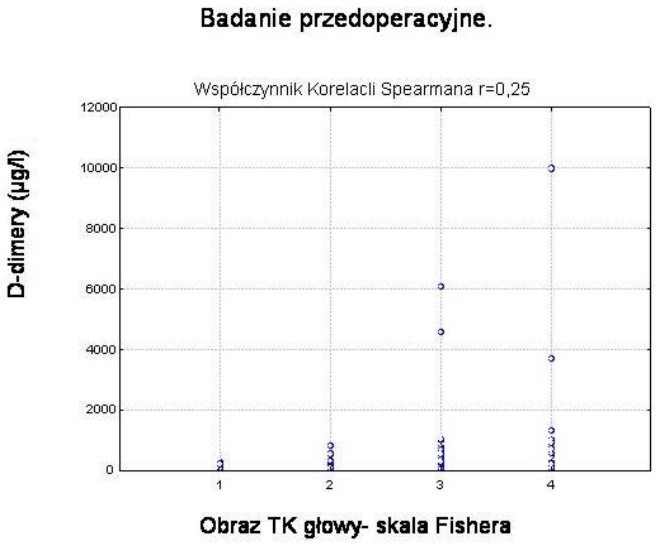
b/ D-dimery.

Wraz ze wzrostem ilości krwi zobrazowanej w badaniu TK mózgu wykonanym w momencie przyjęcia do Kliniki obserwuje się wzrost poziomu D-dimerów we krwi obwodowej. Do oceny TK użyto skali Fishera (tabela IX).

Tabela IX. Poziom D-dimerów we krwi pacjentów w momencie przyjęcia do Kliniki w zależności od ilości wynaczynionej krwi (skala Fishera).

Skala Fishera	n	D-Dimery (µg/ml)			
		x	OS	Min	max
1º	9	162,08	69,5	62,9	290
2º	13	268,99	235,44	61,4	825,8
3º	29	684,24	1333,84	49,9	6088,2
4º	21	1452,89	2946,99	61,9	10000

Przeanalizowano korelację pomiędzy stężeniem D-dimerów a ilością wynaczynionej krwi zobrazowanej w TK głowy. Stwierdzono dodatnią współzależność pomiędzy stężeniem D-dimerów w surowicy krwi i ilością wynaczynionej krwi (p=0,04) (ryc. 20).



Ryc. 20. Zależność pomiędzy obrazem TK głowy przy przyjęciu do Kliniki a stężeniem D-dimerów w badaniu przedoperacyjnym. Współczynnik korelacji rang Spearmana r= 0,25 dla p=0,04

c/ Czas protrombinowy.

Istnieje tendencja skracania się czasu PT wraz z rosnącą ilością krwi w TK mózgu. Nie stwierdzono jednak, aby były to różnice istotne statystycznie (tabela X).

Tabela X. Poziom czasu PT we krwi pacjentów przy przyjęciu do Kliniki w zależności od obrazu TK głowy wyrażonego w skali Fishera. Test Kruskala-Wallisa.

Skala Fishera	n	czas PT (INR)				p
		x	OS	min	max	
1º	9	1,07	0,11	0,91	1,3	NS
2º	13	1,05	0,09	0,95	1,2	
3º	29	1,04	0,10	0,9	1,3	
4º	21	1,01	0,09	0,88	1,16	

d/ Fibrynogen.

Stężenie fibrynogenu w surowicy krwi również nie wykazuje zależności od ilości wynaczynionej krwi zobrazowanej w TK mózgu (tabela XI).

Tabela XI. Zależność stężenia fibrynogenu w badaniu przedoperacyjnym od obrazu TK głowy wyrażonego w skali Fishera. Test Kruskala-Wallisa.

Skala Fishera	n	Fibrynogen (g/l)				p
		X	OS	min	max	
1º	9	3,93	0,72	3,15	5,1	NS
2º	13	3,28	0,66	2,25	4,2	
3º	29	4,37	2,20	2,2	12,4	
4º	21	4,21	1,64	2,7	8,6	

e/ Czas kaolinowo-kefalinowy (APTT).

W przedoperacyjnym badaniu czas APTT nie ma związku z ilością wynaczynionej krwi zobrazowanej w TK głowy (tabela XII).

Tabela XII. Zależność czasu APTT w badaniu przedoperacyjnym od obrazu TK głowy wyrażonego w skali Fishera. Test Kruskala-Wallisa.

Skala Fishera	n	APTT (sek.)				p
		x	OS	min	max	
1º	9	28,8	3,4	23	35,9	NS
2º	13	27,1	3,8	22	34,2	
3º	29	28,3	3,9	20,2	42	
4º	21	27,4	3,7	20,7	38,4	

4.3 Wyniki przedoperacyjnych badań wybranych parametrów układu krzepnięcia w zależności od wyjściowego stanu klinicznego pacjentów.

a/ Kompleksy trombina-antytrombina.

Nie obserwowano wzrostu stężenia kompleksów TAT wraz z pogarszającym się stanem klinicznym chorych wyrażonym w skali Hunta-Hessa (tab. XIII). Ponieważ tylko 3 chorych było w 4º skali Hunta-Hessa, do analizy statystycznej połączono grupy chorych w 3º i 4º.

Tabela XIII. Poziom kompleksów TAT we krwi przy przyjęciu do Kliniki w zależności od stanu klinicznego pacjentów określonego w skali Hunta-Hessa. Test Kruskala-Wallisa.

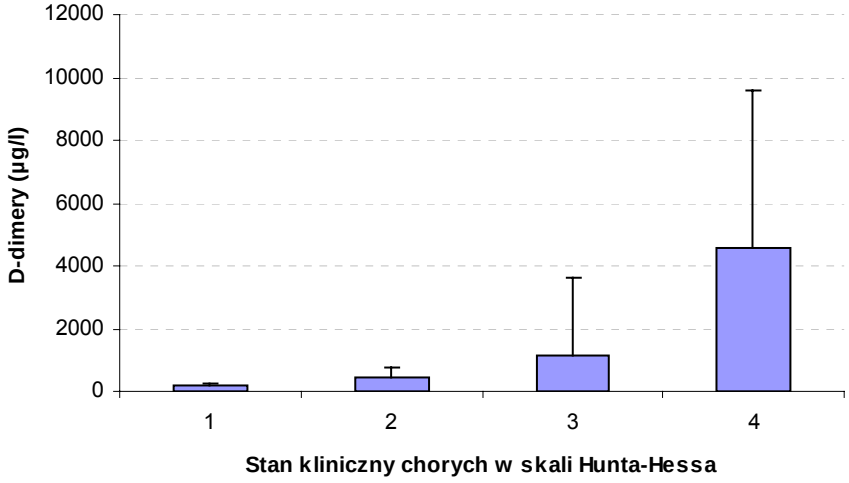
Skala Hunta-Hessa	n	Kompleksy TAT (µg/l)				P
		x	OS	min	max	
1º	21	30,9	51,6	1,3	171,3	NS
2º	25	12,7	14,9	2,5	74,1	
3º i 4º	26	33,3	55,9	1,5	169,4	

b/ D-dimery.

Zaobserwowano wzrost wartości stężeń D-dimerów wraz pogarszaniem się stanu klinicznego określonego wg skali Hunta i Hessa (tab. XIV, ryc. 21).

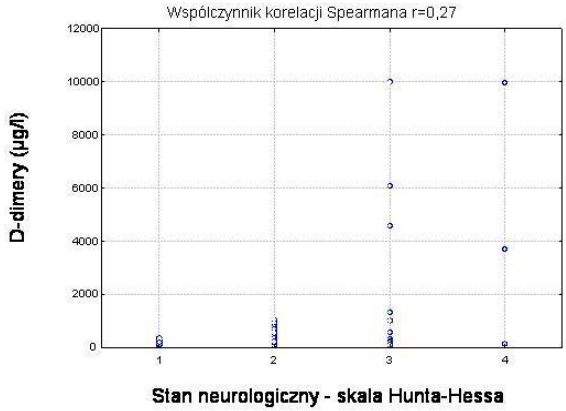
Tabela XIV. Poziom D-dimerów we krwi przy przyjęciu do Kliniki w zależności od stanu klinicznego pacjentów.

Skala Hunta-Hessa	n	D-Dimery (µg/l)			
		x	OS	min	max
1º	21	165,1	88,3	61,4	339
2º	25	451,2	315,3	54,1	1019,8
3º i 4º	26	1561,4	3789,7	49,9	10000



Ryc. 21. Zależność poziomu D-dimerów we krwi od wyjściowego stanu klinicznego pacjentów wyrażonego w skali Hunta-Hessa. Na wykresie pokazano wartości średniej arytmetycznej oraz odchylenie standardowe.

Istnieje istotna statystycznie współzależność pomiędzy stanem klinicznym wyrażonym w skali Hunta-Hessa a stężeniem D-dimerów w osoczu krwi. Współczynnik korelacji rang r Spermana wyniósł 0,27 przy poziomie istotności p=0,02 (ryc. 22).



Ryc. 22. Zależność pomiędzy stanem neurologicznym przy przyjęciu do Kliniki a stężeniem D-dimerów w badaniu przedoperacyjnym. Współczynnik korelacji rang Spermana r= 0,27 dla p=0,02

c/ Czas protrombinowy.

Wartości czasu PT przed operacją nie wykazywały związku ze stanem klinicznym chorych przy przyjęciu do Kliniki (tabela XV).

Tabela XV. Czas protrombinowy we krwi przy przyjęciu do Kliniki w zależności od stanu klinicznego pacjentów określonego w skali Hunta-Hessa. Test Kruskala-Wallisa.

Skala Hunta-Hessa	n	Czas PT (INR)				P
		x	OS	min	max	
1º	21	1,02	0,06	0,92	1,1	NS
2º	25	1,07	0,11	0,9	1,3	
3º i 4º	26	1,02	0,05	0,88	1,2	

d/ Fibrynogen.

Stężenie fibrynogenu we krwi przed operacją nie miało związku ze stanem klinicznym chorych przy przyjęciu do Kliniki (tabela XVI).

Tabela XVI. Poziom fibrynogenu we krwi przy przyjęciu do Kliniki w zależności od stanu klinicznego pacjentów określonego w skali Hunta-Hessa. Test Kruskala-Wallisa.

Skala Hunta-Hessa	n	Fibrynogen (g/l)				P
		x	OS	min	max	
1º	21	3,83	0,99	2,25	5,65	NS
2º	25	4,16	2,07	2,2	12,4	
3º	26	4,18	1,72	2,5	8,9	

e/ Czas kaolinowo-kefalinowy.

Czas APTT badany przed operacją również nie miał związku ze stanem klinicznym chorych przy przyjęciu do Kliniki (tabela XVII).

Tabela XVII. APTT we krwi przy przyjęciu do Kliniki w zależności od stanu klinicznego pacjentów określonego w skali Hunta-Hessa. Test Kruskala-Wallisa.

Skala Hunta-Hessa	n	APTT (sek.)				P
		x	OS	min	max	
1º	21	27,6	4,5	20,2	42	NS
2º	25	28,6	3,5	23	38,4	
3º i 4º	26	27,4	4,5	20,7	35	

4.4 Zestawienie pooperacyjnych badań wybranych parametrów układu krzepnięcia.

W tabeli XVIII zestawiono wyniki badań pooperacyjnych chorych z grupy badanej.

Tabela XVIII. Parametry krzepnięcia - badania pooperacyjne.

Badany parametr	n	x	OS	min	max
DD (µg/ml)	65	768,8	1841,7	49,9	10000
TAT (µg/ml)	65	26,3	43,5	1,3	196,7
PT (INR)	65	1,04	0,09	0,88	1,3
APTT (sek.)	65	27,8	3,83	20,2	42,0
Fibrynogen (g/l)	65	4,08	1,72	2,2	12,4

4.5 Wyniki pooperacyjnych badań wybranych parametrów układu krzepnięcia w zależności od ilości wynaczynionej krwi.

a/ Kompleksy trombina-antytrombina.

Zbadano zachowanie się stężenia kompleksów TAT badanych w 7 dobie po operacji w zależności od ilości wynaczynionej krwi zobrazowanej w TK mózgu. Nie stwierdzono związków znamiennych statystycznie. Dane zebrano w tabeli XIX.

Tabela XIX. Zależność stężenia kompleksów TAT w badaniu pooperacyjnym w zależności od ilości wynaczynionej krwi zobrazowanej w TK mózgu (skala Fishera). Test Kruskala-Wallisa.

Skala Fishera	n	TAT (µg/ml)				p
		x	OS	min	max	
1	9	7,1	3,0	5	9,2	NS
2	11	38,3	38,8	1,3	91,3	
3	26	22,6	28,8	2	88,5	
4	19	13,0	12,7	3,2	37,6	

Analogiczne badanie przeprowadzone dla stężenia fibrynogenu we krwi oraz dla czasu PT i czasu APTT również nie przyniosły wyników istotnych statystycznie.

b/ D-dimery.

Zbadano zachowanie się stężenia D-dimerów badanych w 7 dobie po operacji w zależności od ilości wynaczynionej krwi. Nie stwierdzono związków znamiennych statystycznie (tab. XX).

Tabela XX. Poziom D-dimerów we krwi w badaniu pooperacyjnym w zależności od ilości wynaczynionej krwi zobrazowanej w TK mózgu (skala Fishera). Test Kruskala-Wallisa.

Skala Fishera	n	D-dimery (µg/ml)				p
		x	OS	min	max	
1	9	163,1	79,6	106,8	219,3	NS
2	11	155,2	63,0	56,2	228,1	
3	26	266,1	181,8	86,2	732,1	
4	19	274,3	175,9	49,9	552	

4.6 Wyniki pooperacyjnych badań wybranych parametrów układu krzepnięcia w zależności od wyjściowego stanu klinicznego chorych.

a/ Kompleksy trombina-antytrombina.

Zbadano zachowanie się stężenia kompleksów TAT badanych w 7 dobie po operacji w zależności od wyjściowego stanu klinicznego wyrażonego w skali Hunta-Hessa. Nie stwierdzono związków znamiennych statystycznie. Dane zebrano w tabeli XXI.

Tabela XXI. Poziom kompleksów TAT we krwi w badaniu pooperacyjnym w zależności od wyjściowego stanu klinicznego. Test Kruskala-Wallisa.

Skala Hunta-Hessa	n	Kompleksy TAT (µg/ml)				p
		x	OS	min	max	
1	21	34,7	39,8	1,3	88,5	NS
2	23	10,5	9,2	2,3	32,1	
3	21	18,9	17,6	2	38,3	
4	0	-	-	-	-	

b/ D-dimery.

Zbadano zachowanie się stężenia D-dimerów badanych w 7 dobie po operacji w zależności od wyjściowego stanu klinicznego wyrażonego w skali Hunta-Hessa. Spośród chorych w IV° skali Hunta-Hessa żaden nie przeżył. Nie stwierdzono związków znamiennych statystycznie. Dane zebrano w tabeli XXII.

Tabela XXII. Poziom D-dimerów we krwi w badaniu pooperacyjnym w zależności od wyjściowego stanu klinicznego (skala Hunta-Hessa). Test Kruskala-Wallisa.

Skala Hunta-Hessa	n	D-dimery (µg/ml)				p
		x	SD	min	max	
1	21	314,8	201,8	106,8	732,1	NS
2	23	162,8	82,4	49,9	315,9	
3	21	236,0	108	120	424	
4	0	-	-	-	-	

Analogiczne badanie przeprowadzone dla stężenia fibrynogenu we krwi, oraz dla czasu PT i czasu APTT również nie przyniosły wyników istotnych statystycznie.

4.7 Wyniki pooperacyjnych badań wybranych parametrów układu krzepnięcia w zależności od odległych wyników leczenia.

a/ Kompleksy trombina-antytrombina.

Zbadano zachowanie się stężenia kompleksów TAT w zależności od stanu klinicznego w okresie od 3 do 6 miesięcy po operacji, opisanego w zmodyfikowanej skali GOS. Pomiędzy badanymi parametrami nie stwierdzono związków znamiennych statystycznie (tabela XXIII).

Ponieważ w grupie chorych którzy zmarli (1º zmodyfikowanej skali GOS) tylko jeden miał wykonane badania krzepnięcia w 7 dobie po zabiegu, połączono dla analizy statystycznej grupy chorych w 1º i 2º.

Tabela XXIII. Zależność poziomu kompleksów TAT w badaniu pooperacyjnym od odległych wyników leczenia wyrażonych w zmodyfikowanej Glasgow Outcome Scale. Test Kruskala-Wallisa.

GOS	n	Kompleksy TAT (µg/ml)				p
		x	OS	min	max	
4	22	18,3	30	2,1	79,5	NS
3	27	11,6	11	1,3	32,1	
1 i 2	16	30,6	35,1	2,4	88,5	

b/ D-dimery.

Pooperacyjne stężenie D-dimerów, podobnie jak w przypadku kompleksów TAT, nie wykazały związków znamiennych statystycznie z odległymi wynikami leczenia. Dane zebrano w tabeli XXIV.

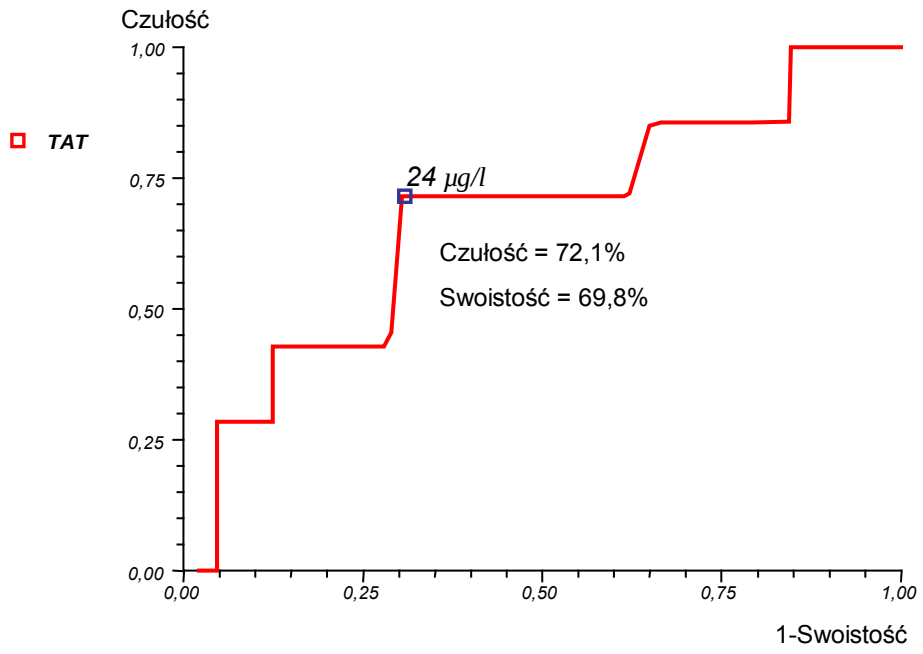
Tabela XXIV. Zależność poziomu D-dimerów w badaniu pooperacyjnym od odległych wyników leczenia wyrażonych w zmodyfikowanej Glasgow Outcome Scale. Test Kruskala-Wallisa.

GOS	n	D-dimery (µg/ml)				p
		x	SD	min	max	
4	22	240,5	205,65	106,8	732,1	NS
3	27	199,9	127,5	49,9	464,6	
1 i 2	15	267,5	162,8	86,2	672,2	

Analogiczne badanie przeprowadzone dla stężenia fibrynogenu we krwi oraz dla czasu PT i czasu APTT również nie przyniosły wyników istotnych statystycznie.

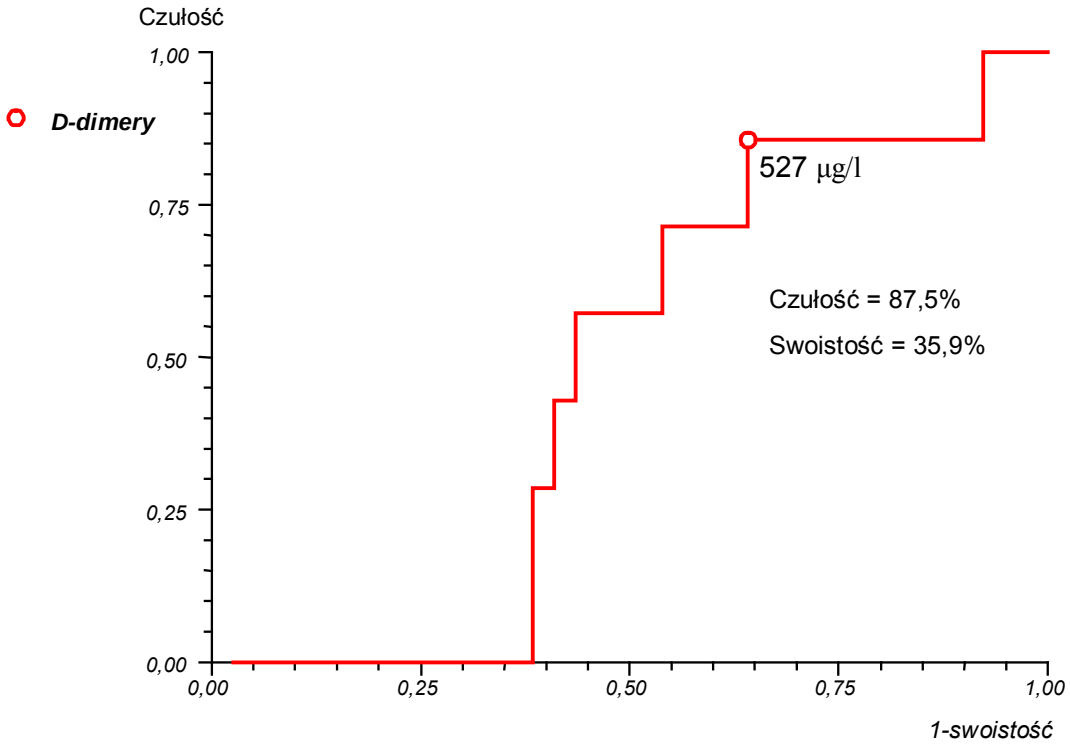
4.8 Ocena zdolności dyskryminacyjnej kompleksów trombina-antytrombina i D-dimerów dla chorych po krwotoku podpajęczynówkowym.

Ocena zdolności dyskryminacyjnej kompleksów TAT i D-dimerów została przeprowadzona dla uzyskania odpowiedzi na pytanie, czy na podstawie wyników badań tych parametrów można prognozować odległe wyniki leczenia. W tym celu wykreślono krzywe ROC. Chorych podzielono na dwie grupy według stanu neurologicznego w badaniu odległym. Jedną grupę stanowili chorzy 3º i 4º zmodyfikowanej skali GOS (dobry wynik leczenia), zaś drugą chorzy w 1º i 2º (zły wynik leczenia). Wyznaczony przy pomocy analizy krzywej ROC optymalny punkt krytyczny dla poziomu kompleksów TAT we krwi wynosi 24 µg/l, przy czułości 72,1% oraz swoistości 69,8%. Wartości wyznaczonej czułości i swoistości świadczą o wysokiej zgodności wyników uzyskanych metodą krzywej ROC z przyjętym kryterium podziału na dwie grupy (ryc. 23).



Ryc. 23. Krzywa ROC dla kompleksów TAT różnicująca przynależność do grupy chorych w zależności od stanu neurologicznego w badaniu odległym.

Wyznaczony przy pomocy analizy krzywej ROC optymalny punkt krytyczny dla poziomu D-dimerów we krwi wynosi 527 µg/l, przy czułości 87,5% i swoistości 35,9%. Czułość diagnostyczna tego parametru jest zadowalająca, natomiast swoistość jest bardzo niska, co świadczy o tym, że przewidywanie ciężkiego przebiegu choroby przy pomocy tego parametru jest zadowalające, jednak nie można wykluczyć ciężkiego przebiegu choroby przy niskich stężeniach D-dimerów (ryc. 24).



Ryc. 24. Krzywa ROC dla D-dimerów różnicująca przynależność do chorych w zależności od stanu neurologicznego w badaniu odległym.

4.9 Metaanaliza stężenia przedoperacyjnego kompleksów trombina-antytrombina oraz D-dimerów w ocenie zagrożenia chorych zgonem.

W ramach przeprowadzonej metaanalizy obliczono iloraz szans i ryzyko względnego zgonu pacjenta na podstawie przedoperacyjnych poziomów kompleksów TAT oraz D-dimerów (tabela XXV). Jako punkty krytyczne przyjęto wartości wyznaczone przy pomocy analizy krzywymi ROC.

Tabela XXV. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zgonu dla D-dimerów i kompleksów TAT wyznaczonych metodą krzywej ROC.

Badany parametr (punkt krytyczny)	Iloraz szans (OR)	Przedział ufności 95%	p	Ryzyko względne (RR)	Przedział ufności 95%
TAT (24 µg/l)	6,1	0,964-65,479	0,021	5	1,239-20,633
D-dimery (527 µg/l)	0,34	0,007- 2,975	0,309 (NS)	0,37	0,06- 2,045

Stwierdzono, że iloraz szans dla kompleksów TAT wynosi 6,1. Oznacza to, że ryzyko wystąpienia zgonu u pacjentów, u których wartości TAT były większe lub równe 23,2 µg/l wzrasta sześciokrotnie. Ryzyko względne zgonu w tej grupie wynosi 5, co oznacza, że w grupie pacjentów z poziomem TAT równym lub większym niż 24 µg/l zgony występowały pięć razy częściej niż w grupie pacjentów z poziomem TAT poniżej 24 µg/l.

Poziom stężenia D-dimerów powyżej 527 µg/ml nie ma wpływu na występowanie zgonów w grupie chorych po KP. Iloraz szans dla tego parametru wynosi 0,34. Potwierdza to wartość ryzyka względnego, która wynosi 0,37.

4.10 Metaanaliza stężenia przedoperacyjnego kompleksów trombina-antytrombina oraz D-dimerów w ocenie zagrożenia ciężkim przebiegiem choroby.

Dla oceny ryzyka ciężkiego przebiegu choroby również przyjęto wartości krytyczne wyznaczone przy pomocy analizy krzywej ROC. W przeprowadzonej metaanalizie oszacowano iloraz szans i ryzyko względne na podstawie wyników przedoperacyjnych poziomów kompleksów TAT oraz D-dimerów (tabela XXVI).

Tabela XXVI. Ocena ryzyka ciężkiego przebiegu choroby dla punktów krytycznych D-dimerów i TAT wyznaczonych metodą krzywej ROC.

Badany parametr (punkt krytyczny)	Iloraz szans (OR)	Przedział ufności 95%	P	Ryzyko względne (RR)	Przedział ufności 95%
TAT (24 µg/l)	4,3	1,335-14,097	0,005	2,59	1,322- 5,157
D-dimery (527 µg/l)	0,629	0,154-2,233	0,436 (NS)	0,72	0,301- 1,545

Ryzyko ciężkiego przebiegu choroby wzrasta u pacjentów z wartościami TAT równymi lub wyższymi niż 24 µg/l wzrasta ponad czterokrotnie, gdyż, jak stwierdzono, wartość ilorazu szans wynosi 4,3. Ryzyko względne ciężkiego przebiegu choroby w tej grupie wynosiło 2,59. Oznacza to, że w grupie pacjentów z poziomem kompleksów TAT równym lub większym niż 24 µg/l ciężki przebieg choroby występował ponad dwa razy częściej niż w grupie pacjentów z poziomem TAT poniżej 24 µg/l.

Iloraz szans dla D-dimerów wynosi 0,629, zaś ryzyko względne wynosi 0,72. Poziom stężenia D-dimerów powyżej 527 µg/ml nie ma wpływu na występowanie ciężkiego przebiegu choroby w grupie chorych po krwotoku podpajęczynówkowym.

4.11 Metaanaliza stężenia przedoperacyjnego kompleksów trombina-antytrombina oraz D-dimerów w ocenie zagrożenia wystąpienia odległego deficytu neurologicznego.

Metaanaliza pozwoliła na oszacowanie ilorazu szans i ryzyka względnego wystąpienia ODN dla przedoperacyjnych poziomów kompleksów TAT oraz D-dimerów. Jako punkty krytyczne przyjęto wartości wyznaczone przy pomocy analizy krzywymi ROC (tabela

XXVII).

Tabela XXVII. Ocena ryzyka wystąpienia odległego deficytu neurologicznego dla punktów krytycznych D-dimerów i kompleksów TAT wyznaczonych metodą krzywej ROC.

Badany parametr (punkt krytyczny)	Iloraz szans (OR)	Przedział ufności 95%	p	Ryzyko względne (RR)	Przedział ufności 95%
TAT (24 µg/l)	1,09	0,372-3,179	0,854 (NS)	1,05	0,597- 1,775
D-dimery (527 µg/l)	0,84	0,252-2,691	0,747 (NS)	0,9	0,465- 1,58

Analiza statystyczna wykazała, że wartość ilorazu szans dla kompleksów TAT wynosi 1,09, zaś ryzyko względne 1,05. Wartości tych parametrów nieznacznie przekraczające 1 świadczą o braku wyraźnego wpływu stężenia kompleksów TAT powyżej 24 µg/l na wystąpienie ODN.

Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy można stwierdzić, że poziom D-dimerów powyżej 527 µg/l nie wpływa na wystąpienie ODN, gdyż zarówno iloraz szans jak i ryzyko względne są mniejsze od wartości 1.

4.12 Niezależne czynniki zgonu i ciężkiego przebiegu choroby.

W celu określenia wpływu niezależnych czynników zgonu chorego, ciężkiego przebiegu choroby i wystąpienia ODN przeprowadzono wielowymiarową analizę z zastosowaniem modelu regresji logistycznej.

W modelu regresji logistycznej zmienne zależne przybierają wartości dwustanowe. Zmienne niezależne bardzo rozproszone (o wartościach nadmiarowych) nie są przyjmowane. W związku z tym, takie zmienne wprowadzono do modelu po wcześniejszym przekodowaniu według wcześniej określonego kryterium. Nadmiarowymi zmiennymi niezależnymi w analizowanych modelach były D-dimery i kompleksy TAT, wprowadzone zatem zostały do modelu po przekodowaniu według punktów krytycznych (cut-off) uzyskanych na podstawie krzywej ROC. Dla D-dimerów wartość ta wynosi 527 µg/l, zaś dla kompleksów TAT 24 µg/l. Spośród wprowadzonych zmiennych niezależnych w danym modelu te mają znaczący wpływ na zmienne zależne, dla których iloraz szans w modelu regresji jest większy od 1. Współczynniki regresji B pozwoliły na uszeregowanie w danym modelu zmiennych niezależnych w kolejności od największego do najmniejszego wpływu na zmienną zależną. Ponieważ nie stwierdzono wpływu pooperacyjnych wartości parametrów krzepnięcia i fibrynolizy na zmienne niezależne, nie poddano ich analizie w modelu regresji logistycznej.

a/ Zmienne niezależne wpływające na zgon chorego.

Spośród analizowanych parametrów krzepnięcia i fibrynolizy badanych przed operacją, największy wpływ na zgon chorego ma poziom kompleksów TAT powyżej 24 µg/l (iloraz szans 10,849), następnie wzrost stężenia fibrynogenu (iloraz szans 1,2). W analizowanym modelu regresji logistycznej nie stwierdzono wpływu na zgon chorego stężenia D-dimerów oraz czasu APTT i czasu PT. Statystyczna znamienność dla analizy wyniosła p=0,026 (tabela XXVIII).

Tabela XXVIII. Regresja logistyczna. Zmienna zależna: zgon.

Zmienne niezależne	**Dopasowanie modelu 0,026**	**p**	**Iloraz szans (OR)**	**95% przedział ufności**	**Uszeregowanie w kolejności wpływu na zmienną zależną**
	B0= -6,24	NS			
PT	B1= 0,48	NS	0,78	0,24 – 1,97	
PTT	B2= -0,06	NS	0,94	0,59 – 1,55	
Fibrynogen	B3= 0,17	0,05	1,2	0,80 – 4,50	2
DD>527 µg/l	B4= -1,05	NS	0,35	0,04 – 3,19	
TAT>24 µg/l	B5= 2,38	0,02	10,85	5,38 – 45,42	1

b/ Zmienne niezależne wpływające na ciężki przebieg choroby.

Analiza wpływu parametrów krzepnięcia i fibrynolizy na ciężki przebieg choroby wykazała, że istotne statystycznie są dwa czynniki wymienione w kolejności: stężenie kompleksów TAT powyżej stężenia 24 µg/l (iloraz szans 9,92) oraz wzrost stężenia fibrynogenu (iloraz szans 1,32). W analizowanym modelu regresji logistycznej nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu pozostałych badanych parametrów krzepnięcia i fibrynolizy na ciężki przebieg choroby. Przedstawiony w tabeli XXIX model regresji logistycznej jest znamienny statystycznie na poziomie prawdopodobieństwa $p<0,001$.

Tabela XXIX. Regresja logistyczna. Zmienna zależna: ciężki przebieg choroby.

Zmienne niezależne	**Dopasowanie modelu 0,001**	**p**	**Iloraz szans (OR)**	**95% przedział ufności**	**Uszeregowanie w kolejności wpływu na zmienną zależną**
Wolny wyraz	B0= -2,73	NS			
PT	B1= -2,09	NS	0,12	0 – 90,57	
APTT	B2= -0,05	NS	0,95	0,62 – 1,46	
Fibrynogen	B3= 0,28	0,009	1,32	0,82 – 4,11	2
D-dimery >527 µg/l	B4= -0,22	NS	0,81	0,18 – 2,12	
TAT>24 µg/l	B5= 2,29	0,001	9,92	3,14 – 30,57	1

5. Omówienie.

W analizowanym materiale wykazano, że KP powoduje aktywację kaskady prowadzącej do powstania trombiny, aktywację plazminy i pojawienie się produktów rozkładu usieciowanej fibryny już we wczesnej fazie choroby, bo w ciągu pierwszych trzech dni od chwili pęknięcia tętniaka. Poziomy kompleksów TAT i D-dimerów są znamiennie wyższe w grupie chorych, którzy przebyli KP, w porównaniu z grupą kontrolną skróceniu uległ także czas APTT. Podobne spostrzeżenia zostały opisane przez *Peltonena* [113]. Mechanizm aktywacji układu krzepnięcia po KP nie jest w pełni poznany, brane są pod uwagę następujące hipotezy:

- Mechaniczne uszkodzenie mózgu i przedostanie się tromboplastyny do krwiobiegu przez uszkodzoną ścianę naczynia krwionośnego.
- Przedostanie się do krwiobiegu produktów rozpadu skrzepu krwi wraz z resorbującym się płynem mózgowo-rdzenionym.
- Uszkodzenie śródbłonka tętnic mózgowych.
- Wyrzut do krwiobiegu amin biogennych (adrenalina, noradrenalina, serotonina), jako reakcja na stres związany z zaburzeniami przepływu mózgowego.
- Odwodnienie organizmu predysponujące do stanu nadkrzepliwości.
- Szybki wzrost ciśnienia śródczaszkowego oraz podrażnienie opon mózgowo-rdzeniowych mogą być przyczyną aktywacji układu krzepnięcia na drodze nieznanego mechanizmu neurogennego (uszkodzenie hipotetycznego ośrodka krzepnięcia w podwzgórzu) lub humoralnego [46 109 110 121].

Wykazano wzrost stężenia fibrynogenu we krwi bezpośrednio po KP a przed operacją, oraz jego niezależną wartość predykcyjną w odniesieniu do ciężkiego przebiegu pooperacyjnego oraz zagrożenia zgonem. Wzrost stężenia fibrynogenu, do którego dochodzi pod wpływem bodźców chemicznych, zapalnych lub fizycznych, jest jednym z elementów

reakcji ostrej fazy, będącej wynikiem interakcji wielu cytokin, głównie interleukiny 1 i 6 [122]. *Peltonen* [113] stwierdził wzrost stężenia fibrynogenu nie tylko bezpośrednio po KP, ale także w 1 i 7 dobie po operacji. *Fisher* [123] wykazał, że szczyt wzrostu stężenia fibrynogenu przypada na 4-7 dobę po KP.

W niniejszym badaniu wykazano, że poziom markerów fibrynolizy (D-dimerów) wykazuje związek ze stanem neurologicznym chorych przy przyjęciu do Kliniki i jest znamiennie wyższy u chorych w ciężkim stanie. Nie obserwuje się przy tym istotnego wzrostu stężenia markerów krzepnięcia krwi (kompleksów TAT). Wykazano także, że wraz ze wzrostem ilości wynaczynionej krwi zobrazowanej w TK we krwi obwodowej wzrastało stężenie D-dimerów oraz kompleksów TAT. Jest to zależność statystycznie znamienna. Podobne do powyższych wyniki przyniosło szereg opracowań, których zbiorcze zestawienie ilustruje tabela XXX. Niemal wszyscy autorzy potwierdzają związek pomiędzy wyjściowym stanem neurologicznym oraz ilością wynaczynionej krwi, a markerami układu krzepnięcia i fibrynolizy. Wyjątkiem jest *Nina* [114] który nie znalazł takiej zależności, ale do swych badań włączył także dużą grupę chorych z negatywnym wynikiem angiografii mózgowej. Opisywane relacje wskazują, że ilość wynaczynionej krwi oraz proces resorpcji skrzepu, powstałe wskutek KP, mogą odgrywać istotną rolę w przebiegu choroby, obok innych czynników, jak lokalizacja i wielkość pękniętego tętniaka, obecność krwiaka śródmiąższowego oraz zaburzenia elektrolitowe. Poziom markerów krzepnięcia i fibrynolizy pośrednio odzwierciedla stopień uszkodzenia mózgu powstały wskutek KP.

W badaniach wykazano, że wzrost stężenia kompleksów TAT ma związek z wystąpieniem odległego deficytu neurologicznego (ODN), jednak bez istotnego znaczenia prognostycznego, zaś dla D-dimerów w ogóle nie znaleziono takiego związku. Wyniki badań innych autorów nie są jednoznaczne. *Shibahashi* [124] i *Nina* [114] znaleźli związek pomiędzy ODN a przedoperacyjnymi parametrami krzepnięcia i fibrynolizy: u chorych z objawowym

skurczem naczyniowym stężenie D-dimerów oraz kompleksów plazmina-ά2-inhibitor plazminy (PIC) było znamiennie wyższe od stężeń u pozostałych chorych. Inne wyniki otrzymał *Ameriso* (1992)[125], który w swoim materiale wykluczył, aby markery krzepnięcia i fibrynolizy, wśród nich D-dimery, były czynnikami predykcyjnymi ODN. Stwierdził jedynie wzrost stężenia D-dimerów w grupie chorych przyjętych do szpitala z objawami niedokrwienia mózgu. *Itoyama* [110] zbadał zachowanie stężenia kompleksów TAT oraz kompleksów PIC i nie stwierdził związku tych parametrów ze skurczem naczyń mózgowych, który zdefiniował jako wystąpienie ODN i/lub nowe, hypodensyjne ognisko w TK mózgu. Z analizy wyłączył chorych z ciężkim deficytem neurologicznym i stosował drenaż zbiorników pajęczynówki u wybranych chorych, co mogło mieć wpływ na wyniki badań. *Peltonen* [113] w badaniach przedoperacyjnych nie znalazł zależności pomiędzy markerami krzepnięcia i fibrynolizy a ODN, natomiast stwierdził, że w pierwszej dobie po operacji tętniaka znamiennie rośnie poziom kompleksów TAT i D-dimerów w grupie chorych, u których wystąpił ODN. W tym przypadku wyjaśnieniem aktywacji kaskady krzepnięcia może być mechaniczne uszkodzenie śródbłonka naczyń mózgowych, np. przez ucisk szpatułki. *Fujii* (1997) [126] badał układ krzepnięcia i fibrynolizy przed operacją oraz w 3, 6, 14 i 30 dniu po zabiegu. Niezależnymi czynnikami predykcyjnymi wystąpienia ODN okazały się: podwyższony poziom D-dimerów w 3 dobie po zabiegu oraz podwyższony poziom fibrynogenu w 6 dobie. Ponadto w grupie chorych z ODN był wyższy poziom kompleksów TAT w 6 dobie po operacji oraz D-dimerów w 3 i 14 dobie po operacji. Badania przedoperacyjne nie przyniosły wyników znamiennych statystycznie.

Dużą trudność w porównywaniu wyników badań sprawiają różnice metodologiczne, gdyż ODN jest różnie definiowany. W niektórych opracowaniach kryterium stanowi deficyt neurologiczny i/lub nowe, hypodensyjne ognisko w TK mózgu [110]. Inni autorzy dodatkowo wykonują angiografię mózgową, która potwierdza skurcz naczyniowy oraz tomografię

emisyjną pojedyńczego fotonu [126]. *Peltonen* bierze pod uwagę jedynie wynik TK po 3 miesiącach od operacji, jeszcze inni autorzy biorą pod uwagę zarówno stan kliniczny jak i wynik badań obrazowych[114].

Wytłumaczeniem związku pomiędzy stopniem aktywacji kaskady krzepnięcia a ODN może być fakt, że trombina aktywuje ekspresję genu endoteliny 1, uwalnianie serotoniny oraz płytkowego czynnika wzrostu (PDGF) z płytek krwi, a także chemotaksję i agregację neutrofili [9 105 106]. Wszystkie te czynniki odgrywają rolę w patogenezie skurczu naczyniowego po KP, a w konsekwencji także w powstawaniu ODN. Udowodniono, że KP – także z przebiciem do układu komorowego (haemocephalus) – silnie aktywuje układ krzepnięcia krwi, czego wyrazem jest wzrost stężenia kompleksów TAT. Natomiast w przypadku krwiaka śródmiąższowego nie stwierdza się tego rodzaju aktywacji, a stężenie kompleksów TAT nie koreluje z objętością krwiaka [116]. W krwiakach śródmiąższowych nie obserwuje się również skurczu naczyniowego. Do systemowej aktywacji układu krzepnięcia dochodzi zatem wówczas, gdy krew osiąga przestrzeń podpajęczynówkową. W takiej samej sytuacji obserwuje się skurcze naczyń mózgowych.

Wyniki odmienne od wyżej opisanych podaje *Suzuki* [118], który stwierdził spadek aktywności pooperacyjnej fibrynolizy w 3-4 dobie po operacji w grupie chorych, u których wystąpił skurcz naczyniowy. *Suzuki* badał stężenie D-dimerów zarówno we krwi, jak i w płynie mózgowo-rdzeniowym. Neurony i komórki śródbłonka w centralnym systemie nerwowym produkują tkankowy aktywator plazminogenu [127]. Osłabienie aktywności fibrynolitycznej w tkance nerwowej może spowodować gromadzenie się produktów rozpadu skrzepu krwi, i co z tym się wiąże powodować wzrost ryzyka wystąpienia skurczu naczyń mózgowych wraz z jego konsekwencjami. Interpretacja zachowania kaskady krzepnięcia i fibrynolizy w przypadku wystąpienia ODN jako powikłania KP jest niejednoznaczna i wymaga niewątpliwie dalszych badań.

Znaleziono dotychczas szereg czynników rokowniczo niekorzystnych dla KP z tętniaka mózgu, które mogą być poznane dzięki badaniu krwi obwodowej, jak leukocytoza powyżej 20000/ml [7] czy hypernatriemia [128]. Wyniki niniejszych badań wskazują, że takim czynnikiem jest także stężenie kompleksów TAT we wczesnej fazie po KP, które z dużą czułością i swoistością pozwala na zróżnicowanie grupy chorych w zaleności od stanu neurologicznego w badaniu odległym wyrażonym w skali GOS. Duża czułość pozwala na przewidywanie ciężkiego przebiegu choroby chorych z wysokim stężeniem kompleksów TAT, zaś duża swoistość pozwala na spodziewanie dobrego wyniku leczenia przy niskim, wyjściowym stężeniu. Regresja logistyczna pozwoliła wyodrębnić wzrost stężenia kompleksów TAT jako najsilniejszy, niezależny czynnik zagrożenia chorego zgonem oraz ciężkim przebiegiem choroby. Zwraca uwagę fakt, że spośród chorych, u których stężenie kompleksów TAT przekroczyło ekstremalnie wysoki poziom 35 μg/ml, wszyscy zmarli lub pozostawali w ciężkim stanie. Drugim niezależnym czynnikiem zagrożenia chorego zgonem oraz ciężkim przebiegiem choroby jest fibrynogen.

Stężenie D-dimerów we krwi badane bezpośrednio po KP wykazało słabszą zdolność do przewidywanie odległego wyniku leczenia niż w przypadku kompleksów TAT. Ze względu na niską czułość przewidywanie przebiegu choroby przy zastosowaniu tego parametru trzeba uznać za niewystarczające. Stężenie D-dimerów nie jest także niezależnym czynnikiem ryzyka złego wyniku leczenia.

Znamienny związek stwierdzono także pomiędzy stężeniem kompleksów TAT w płynie mózgowo-rdzeniowym a wyjściowym stanem klinicznym chorych, obrazem TK oraz niedokrwiennym zawałem mózgu spowodowanym przez skurcz naczyniowy [98]. Powyższe dane sugerują, że stężenie kompleksów TAT we wczesnym okresie po KP odzwierciedla stopień uszkodzenia mózgu. Na wyniki leczenia ma wpływ zakres mechanicznego uszkodzenia mózgu powstały w wyniku pęknięcia tętniaka, wynaczynienia krwi oraz zmiany

niedokrwienne będące zwykle skutkiem skurczu naczyń mózgowych. Oznaczenie poziomu kompleksów TAT jest przydatne w ocenie rokowania przebiegu choroby przy zastrzeżeniu, że u chorego mogą współistnieć choroby i stany wpływające na kaskadę krzepnięcia niezależnie od KP, np. zmiany zakrzepowo-zatorowe, stosowanie leków przeciwkrzepliwych, zatorowość płucna czy uraz głowy. W niniejszym opracowaniu analiza stężeń kompleksów TAT i D-dimerów oraz pozostałych markerów układu krzepnięcia i fibrynolizy w 7 dobie po operacji w odniesieniu do wyjściowego obrazu TK mózgu oraz odległych wyników leczenia nie wykazała znamiennych zależności. *Peltonen* [113] natomiast stwierdził, że stężenie D-dimerów i fibrynogenu w 7 dobie po operacji jest znamiennie podwyższone w grupie chorych ze złym wynikiem leczenia (I i II stopień według skali GOS). Na zachowanie się układu krzepnięcia wpływ ma nie tylko KP, lecz także szereg innych czynników. Okres unieruchomienia po zabiegu, zwłaszcza pacjentów w ciężkim stanie, z niedowładami kończyn, przedłuża się niejednokrotnie poza 7 dobę pooperacyjną. Wszyscy chorzy z tej grupy mają założone wkłucia do żylnych naczyń obwodowych (venflony). W okresie pooperacyjnym wśród badanych chorych nie zaobserwowano objawowej zakrzepicy żylnej lub zatorowości płucnej, lecz ich obecności o niemym klinicznie przebiegu nie można wykluczyć. Nieinwazyjne badania (pletysmografia impedancyjna, ultrasonografia Dopplerowska naczyń kończyn dolnych, skaning fibrynogenem znaczonym jodem ^{125}I) wykazują, że zakrzepica żył głębokich może występować u 39%- 43% chorych leczonych neurochirurgicznie[129]. Kolejnym istotnym czynnikiem jest stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej w okresie pooperacyjnym u chorych, którzy nie zostali uruchomieni z powodu niedowładu kończyn lub ciężkiego stanu ogólnego. W badanym materiale w tej grupie od pierwszej doby po zabiegu stosowano profilaktycznie heparyny drobnocząsteczkowe: Fraxiparinum w dawce 1 x 7500 j.m. Istotny jest także wpływ samego zabiegu operacyjnego na układ krzepnięcia. *Fujii*, *Suzuki* oraz *Ameriso* stwierdzili stopniowy wzrost stężenia D-dimerów we krwi w okresie

pooperacyjnym aż do 12- 14 doby. Aktywacja kaskady krzepnięcia może być zatem spowodowana nie tylko zasadniczą przyczyną zachorowania (KP), ale na poziom badanych czynników krzepnięcia mogą mieć wpływ także inne wyżej wymienione czynniki.

	KP vs grupa kontrolna	Stan neurologiczny po KP		Ilość wynaczynionej krwi (skala Fishera)		Odległe wyniki leczenia		Odległy deficyt neurologiczny	Definicja zmiany niedokrwiennej mózgu.
		Układ krzepnięcia (TAT)	Fibrynoliza (D-dimery)	Układ krzepnięcia (TAT)	Fibrynoliza (D-dimery)	Układ krzepnięcia (TAT)	Fibrynoliza (D-dimery)		
Shibahashi [124]	-	-	-	-	-	-	-	Tak	Symptomatyczny skurcz naczyniowy
Ameriso [125]	-	-	Tak	-	-	-	-	Nie	ODN i nowe ognisko w TK lub MRI mózgu lub skurcz naczyniowy w angiografii
Itoyama [110]	-	Tak	Tak (PIC)	Tak	Tak (PIC)	Tak	Tak (PIC)	Nie znaleziono	ODN lub nowe, hypodensyjne ognisko w TK mózgu
Fujii 1995 [109]	-	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	-	-
Fujii 1997 [126]	-	-	-	-	-	-	-	Nie	ODN i nowe ognisko w TK i PET mózgu
Nina [114]	-	Nie	Nie	-	-	Tak	Tak	Tak (D-dimery)	ODN
Peltonen [113]	wzrost stężeń D-Dimerów, TAT i fibrynogenu	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie znaleziono	nowe, hypodensyjne ognisko w TK mózgu
niniejsze opracowanie	wzrost stężeń D-Dimerów, TAT i fibrynogenu	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak (kompleksy TAT, D-dimery, fibrynogen)	nowe, hypodensyjne ognisko w TK mózgu

Tabela XXX. Zachowanie się markerów krzepnięcia i fibrynolizy po krwokoku podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka mózgu i ich korelacje ze stanem neurologicznym po KP, ilością wynaczynionej krwi zobrazowanej w TK mózgu, odległymi wynikami leczenia i zmianami niedokrwiennymi mózgu. W pracy Itoyamy i wsp. markerem układu fibrynolizy był kompleks plazmina - ά2 - inhibitor plazminy (PIC) . Znak (-) oznacza: nie badano.

6. Wnioski.

- Krwotok podpajęczynówkowy powoduje wzrost stężenia kompleksów TAT, D-dimerów i fibrynogenu oraz skrócenie czasu kaolinowo-kefalinowego.
- Krwotok podpajęczynówkowy nie wpływa na czas protrombinowy.
- Ilość wynaczynionej krwi ma wpływ na wzrost stężenia kompleksów trombina-antytrombina oraz D-dimerów bezpośrenio po krwotoku podpajęczynówkowym.
- Istnieje zależność pomiędzy wyjściowym stanem neurologicznym a wzrostem stężenia D-dimerów.
- Niezależnymi czynnikami predykcyjnymi zgonu oraz ciężkiego przebiegu choroby są w kolejności: stężenie kompleksów trombina-antytrombina powyżej 24 μg/l, wzrost stężenia fibrynogenu powyżej normy.
- Nie stwierdzono związku pomiędzy aktywacją układu krzepnięcia po krwotoku podpajęczynówkowym a wystąpieniem odległego deficytu neurologicznego.
- Nie ma bezpośredniego związku pomiędzy ilością wynaczynionej krwi, stanem neurologicznym przed operacją, wystąpieniem odległego deficytu neurologicznego, ciężkim przebiegiem choroby lub zgonem, a stężeniem parametrów krzepnięcia w 7 dobie po operacji.

7. Streszczenie.

Cel badania:

Jakkolwiek spontaniczny krwotok podpajęczynówkowy (KP) jest badany z wielu punktów widzenia, niewiele prac ocenia zmiany układu hemostatycznego, które występują wskutek KP. Układ hemostatyczny, na który składają się proces krzepnięcia krwi i fibrynoliza, podlega wpływom wielu czynników. Obserwacje zmian czynników krzepnięcia są użyteczne przy przewidywaniu wyników leczenia niektórych chorób oraz w diagnostyce koagulopatii. Brak wskaźników rokowniczych czyni ocenę kliniczną chorych po KP bardzo trudną. Poszerzenie wiedzy o patogenezie choroby, jak również określenie czynników prognostycznych, jest cenne w praktyce klinicznej. Chorzy z pękniętym tętniakiem mózgu zwykle nie mają zaburzeń krzepnięcia krwi. Krwotok występuje w miejscu wadliwej budowy ściany naczynia krwionośnego. Zjawisku temu towarzyszy proteoliza skrzepu krwi. U chorych po KP, u których dochodzi do kontaktu wynaczynionej krwi z tkanką nerwową, zmiany w układzie krzepnięcia są słabo poznane, aczkolwiek opisano koagulopatię występującą w tej grupie chorych, charakteryzującą się podwyższoną formacją fibryny. Autor pracy zbadał markery generacji trombiny (kompleks trombina-antytrombina) oraz fibrynolizy (D-dimery) i przeanalizował ich związek: ze stanem klinicznym chorych podczas ostrej fazy po KP, z obrazem tomografii komputerowej głowy, z występowaniem odległych deficytów neurologicznych oraz z odległymi wynikami leczenia.

Metody.

Autor zbadał poziom kompleksów trombina-antytrombina (TAT), D-dimery, fibrynogen, APTT i czas PT w surowicy pacjentów w ostrej fazie krwotoku podpajęczynówkowego z pękniętego tętniaka mózgu. W prospektywnym badaniu wzięło udział 72 chorych po KP i było operowanych w ciągu 72 godzin po KP. Wszyscy chorzy byli leczeni w Klinice Neurochirurgii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Po przyjęciu do Kliniki zbierano

wywiad od chorych oraz ich rodzin, brano pod uwagę początek choroby, używane lekarstwa, choroby towarzyszące. Informacje o chorych były uzupełniane o wiadomości uzyskane z historii chorób z innych szpitali, gdzie byli leczeni. Chorzy nie przyjmowali leków antyfibrynolitycznych. U wszystkich chorych uczestniczących w badaniu potwierdzono obecność tętniaka mózgu w angiografii. Stan neurologiczny chorych przy przyjęciu do Kliniki był oceniany przy pomocy skali Hunta-Hessa. Wszyscy chorzy mieli wykonaną tomografię komputerową głowy przy przyjęciu. Rozpoznanie KP było potwierdzane w TK mózgu, ilość krwi oceniano przy pomocy skali Fishera. Końcowe wyniki leczenia oceniano po 6 miesiącach od wypisania z Kliniki. Wyniki były oceniane przy pomocy skali Glasgow (Glasgow Outcome Scale). Stan wegetatywny oraz zgon chorego określono jako zły wynik leczenia. Wszyscy chorzy byli operowani i zastosowano wyłączenie tętniaka z krążenia mózgowego przez clipping (metalowy zacisk typu Yasargila). 72 chorych po KP (grupa badana) została porównana z 84 chorymi (grupa kontrolna), którzy nie przebyli KP. Wskaźniki krzepnięcia krwi i fibrynolizy były badane przy przyjęciu oraz w 7 dobie po operacji tętniaka mózgu.

Wyniki.

Przy przyjęciu do Kliniki chorzy po KP mieli znamiennie statystycznie wyższy poziom kompleksów TAT (26,3 μg/l ± 43,5 vs. 13,3 μg/l ± 13,2, $p < 0,001$), D-dimerów 768,8 μg/l ± 1841,7 vs. 363,1 μg/l ± 234,5, $p = 0,048$) i fibrynogenu (4,1 g/l ± 1,7 vs. 3,8 μg/l ± 0,8, $p < 0,001$) w porównaniu z grupą kontrolną. Chorzy z większą ilością wynaczynionej krwi zobrazowanej w TK głowy wykazywali wyższy poziom kompleksów TAT ($p<001$) i D-dimerów ($p=0,04$) przy przyjęciu w porównaniu z chorymi z mniejszą ilością wynaczynionej krwi. Ponadto stwierdzono, że poziom D-dimerów przy przyjęciu był wyższy u chorych w złym stanie neurologicznym w porównaniu z chorymi w dobrym stanie neurologicznym ($p= 0,02$). Rozwinięty po operacji odległy deficyt neurologiczny nie miał wpływu na żaden z

badanych laboratoryjnie czynników. Krzywa ROC dla kompleksów TAT różnicuje chorych według stanu neurologicznego w badaniu odległym z czułością 72,1% i swoistością 69,8%. W celu określenia niezależnych czynników odległego wyniku leczenia wykonano analizę regresji logistycznej. Przy przyjęciu poziom kompleksów TAT wyższy niż 24 µg/l jest najsilniejszym niezależnym czynnikiem zgonu (iloraz szans 10,8), stężenie fibrynogenu jest drugim niezależnym czynnikiem zgonu (iloraz szans 1,2). Stężenie kompleksów TAT wyższe niż 24 µg/l ma najsilniejszy związek ze złym wynikiem leczenia wg skali GOS (iloraz szans 9,98), na drugim miejscu jest stężenie fibrynogenu (iloraz szans 1,3). Nie stwierdzono statystycznie znamiennych związków pomiędzy czynnikami krzepnięcia i fibrynolizy badanymi w 7 dobie po operacji a przebiegiem choroby, wynikiem TK mózgu i odległymi wynikami leczenia.

Wnioski.

Wyniki badań sugerują, że aktywacja procesu krzepnięcia krwi i fibrynolizy występuje już we wczesnej fazie KP. Do nasilenia aktywacji procesów krzepnięcia i fibrynolizy dochodzi u pacjentów w cięższym stanie neurologicznym przy przyjęciu do Kliniki, większą ilością wynaczynionej krwi i gorszymi odległymi wynikami leczenia. Niezależnymi czynnikami predykcyjnymi zgonu oraz ciężkiego przebiegu choroby są stężenia kompleksów trombina-antytrombina oraz fibrynogenu. Markery układu krzepnięcia nie pozwalają na przewidywanie wystąpienia odległego deficytu neurologicznego.

8. Abstract.

Title: Assessment of the hemostatic system in patients surgically treated due to ruptured cerebral aneurysm.

Background and purpose.

Although spontaneous subarachnoid hemorrhage (SAH) has been extensively studied from various standpoints, few reports have assessed changes in the hemostatic system occurring in association with SAH. The hemostatic system, which is mainly composed of blood coagulation and fibrinolysis, is influenced by various stresses. The observation of changes in these components are useful in predicting the clinical outcomes of patients with particular diseases and in diagnosing coagulopathy. Lack of relevant markers has made the clinical assessment of the evolution of aneurysmal SAH difficult. An increased knowledge of the underlying pathogenetic mechanisms, as well as more advanced prognostic tools, would be highly valuable. Patients with aneurysm bleeding usually do not have deficient coagulation system; instead sudden local bleeding occurs at a site where the vascular wall has ruptured because of structural and proteolytic disturbances. In patients with aneurysm bleeding, in which various amounts of blood are in contact with extravascular matrix, changes in the hemostatic system are poorly understood, although it is known, that most of these patients had coagulopathy, which is characterised by pathololological enhancement of fibrin formation. The author examined serial markers of thrombin generation (thrombin-antithrombin complex) and subsequent fibrinolysis (D-dimer) and studied their associations with the severity of the disease during the acute phase after SAH, computed tomographic findings, the incidence of delayed ischemic deficit and with outcome.

Methods.

The author examined the levels of thrombin-antithrombin complex (TAT), D-dimers, fibrinogen, APTT and PT in the serum of patients in the acute stage of nontraumatic SAH. This prospective study included 72 consecutive patients who suffered from SAH and

underwent aneurysm surgery within 72 hours of SAH. All of them were admitted to Jagiellonian University Hospital in Cracow. The time of onset of SAH was determined from the detailed history. After admission, the patients and their family members were interviewed about the patients` recent use of medications and previous diseases. Information on all patients was also collected from medical records from other hospitals to check diseases and medications. The patients did not receive antifibrinolytic agents. All patients included in the study had angiographically verified aneurysms. The clinical statuses of the patients were classified clinically on admission according to the system of Hunt and Hess. All patients underwent computerized tomography (CT) scanning on admission. The presence of SAH was verified by means of CT and was graded according to the method of Fisher. Outcomes were assessed by clinical follow-up at least 6 months after discharge. All patients were classified according to the Glasgow Outcome Scale. Vegetative state and death were considered to be poor outcomes. All patients were treated by clipping the aneurysm. 72 patients with SAH (investigated group) were compared with 84 control patients who did not suffer from SAH. The markers of hemostasis and fibrinolysis were assessed serially: on admission and on the 7th day after surgery for SAH.

Results.

On admission, patients with SAH had significantly higher TAT levels (26,3 μg/l ± 43,5 vs. 13,3 μg/l ± 13,2, $p < 0,001$), D-dimer levels (768,8 μg/l ± 1841,7 vs. 363,1 μg/l ± 234,5, $p = 0,048$), fibrinogen levels (4,1 g/l ± 1,7 vs. 3,8 μg/l ± 0,8, $p < 0,001$) than those of the control patients. The patients with more severe bleeding as seen on the CT scan exhibited higher TAT ($p<001$) and D-dimer ($p=0,04$) levels on admission than those with modest bleeding did. Furthemore, admission D-dimer levels were higher in the patients in poor clinical condition than in those in good condition ($p= 0,02$). None of the laboratory variables measured were significantly different between patients with or without later development of delayed ischemic

deficit. ROC curve of TAT distinguish patients with good ang beed outcomes according GOS (sensitivity-72,1%, specificity-69,8%). To determinate the independent factors associations with outcome, multiple logistic regression analyses were performed. On admission the level of TAT higher than 24 µg/l had the strongest association with death (odds ratio 10,8), the level of fibrinogen had the second strongest association (odds ratio 1,2). The level of TAT higher than 24 µg/l had the strongest association with poor outcome according to GOS (odds ratio 9,98), the level of fibrinogen had the second strongest association (odds ratio 1,3). There were no significant correlation in markers of coagulation and fibrinolysis on the 7th day after surgery for SAH and the severity of the disease, CT findings and the outcome.

Conclusion:

The data suggest that the activation of the blood coagulation system as well as of the fibrinolytic system occurred early in the course of SAH. These systems were activated to a greater extent in patients in poorer clinical stage on admission, greater amount of subarachnoid blood seen on CT and poorer clinical outcome. Levels of TAT and fibrinogen are independent factors associated with death and poor outcome. Hemostatic measurements did not predict delayed ischemic deficit in this population.

9. Piśmiennictwo.

[1] Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, i wsp. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. Neurology, 1978; 28: 754-762.

[2] Davis PH, Hachinski V. Epidemiology of cerebrovascular disease. W: Anderson DW: Neuroepidemiology. Boca Rotan: CRC Press, 1991.

[3] Ho HW, Hunt Batjer H. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: patophysiology and sequelae. W: H. Hunt Batjer: Cerebrovascular Disease, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997; 889-899.

[4] Kiyohata Y, Ueda K, Hasuo Y i wsp. Incidence and prognosis of subarachnoid hemorrhage in a Japanese rural community. Stroke. 1989; 20: 1150-1155.

[5] Satri C, Tuomilehto J, Salomaa V i wsp. Epidemiology of subarachnoid hemorrhage in Finland from 1983 to 1985. Stroke. 1991; 22: 848-853.

[6] Kwieciński H, Janik P, Szulac M. Neurogenny obrzęk płuc: opis przypadku i omówienie patogenezy. Neurol. Neiruchir. Pol. 1996; 30(3), 467.

[7] Parkinson D, Stephensen S. Leukocytosis and subarachnoid hemorrhage. Surg Neurol. 1984; 21: 132-134

[8] Fleck RA, Rao LVM, Rapaport SI, Varki N. Localization of human tissue factor antigen by immunostaging with monospecific, polyclonal anti-human tissue factor antibody. Thromb Res. 1990; 57: 765-781.

[9] Takao A. Oxyhemoglobin as the principal cause of cerebral vasospasm: a holistic view of its actions. Crit Rev Neurosurg. 1999; 9: 303-318.

[10] Rosehørn J, Eskesen V, Schmidt K, Rønde F. The risk of rebleeding from ruptured intracranial aneurysms. J Neurosurg. 1987; 67:329-332.

[11] Kassell NF, Torner JC, Clarke Haley JR, Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The international Cooperative study on the timing of aneurysm surgery. Part 1: overall management results and part 2: surgical results. J Neurosurg. 1990; 73: 18-47.

[12] Wagner C, Dati F. Activation markesr: thrombin-antithrombin complex (TAT), prothrombin frogment 1+2 (F1+2). W: Clinical Laboratory Diagnostics.Use and Assessment of Clinical Laboratory Results. TH-Books Verlagsgesellschaft. Frankfurt/Main. 1998; 618-620.

[13] Wagner C. Antithrombin. W: Clinical Laboratory Diagnostics. Use and assessment of clinical laboratory results. TH-Books Verlagsgesellschaft. Frankfurt/Main. 1998; 616-618.

[14] Menache D, Grossman BJ, JAckson CM. Antithrombin III: phisiology, deficiency and replecement therapy. Transfusion. 1992; 32: 580-588.

[15] Dahl OE, Aspelin T, Arnesen H i wsp. Increased activation of coagulation and formation od late deep venous thrombosis following discontinuation of thromboprophylaxis after hip replacement surgery. Thromb Res. 1995; 80: 299-306.

[16] Gabazza EC, Taguchi O, Yomakami T i wsp. Evaluating prethrombotic state in lung cancer using molecular markers. Chest. 1993; 33: 225-229. Seitz R, Rappe N, Kraus M i wsp. Activation of coagulation and fibrynolysis in patients with lung cancer: relation to tumor stage and prognosis. Blood Coag Fibrinol. 1993; 4: 249-254.

[17] Seitz R, Rappe N, Kraus M i wsp. Activation of coagulation and fibrynolysis in patients with lung cancer: relation to tumor stage and prognosis. Blood Coag Fibrinol. 1993; 4: 249-254.

[18] Ferro D, Quintarelli C, Valesini G, Violi F. Lupus anticoagulant and increased thrombin generation in patients with systemic lupus erythematosus. Blood 1994; 83: 304

[19] Gulba DC, Barthels M, Westhoff-Bleck M i wsp. Increased thrombin levels during thrombolythic therapy in acute myocardial infarction. Circulation. 1991; 88: 937-944.

[20] Brack MJ, More RS, ForbartLN i wsp. Monitoring antikoagulation following intracoronary procedures: which method? Int J Cardiol. 1994; 45: 103-108,

[21] Iłżecka J, Stelmasik Z, Dobosz B. Aktywność procesu trombinogenezy u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu. Neurol Neurochir Pol. 2001; 35:793-801.

[22] Fassbender K, Dempfle CE, Mielke O. i wsp. Stroke. 1999; 30: 2101.

[23] Collen D. On the regulation and control of fibrynolisis. Thromb. Haemost. 1980; 43: 77-89.

[24] Colman RW, Marder JV, Salzman EW, Hirsch J. Overviev of hemostasis. W: RW Colman, J Hirsch, JV Marder, EW Salzman. Hemostasis and Thrombosis. J. B. Lippincott Comp, Philadelphia. 1994; 3-18.

[25] Gryglewski RJ. Interactions between endothelial secretogogues. Ann Med. 1995; 27: 421-427.

[26] Jastrzębska M. Znaczenie D-dimerów w diagnostyce zaburzeń hemostazy. Diagn Lab. 1999; 35: 275-285.

[27] Budzynski AZ. Antigenic markers on fragment DD, a unique plasmic derivative of human crosslinked fibrin. Blood. 1979; 54: 794-799.

[28] Bongard O. D-dimer plasma measurement in patients undergoing major hip surgery: use in the prediction and diagnosis of postoperative proximal vein thrombosis. Thromb Res. 1994; 74: 487-491

[29] Bounameaux H. D-Dimer testing in suspected venous thromboembolism: an update. Q J Med. 1997; 90: 437-440

[30] Beek EJR, Schenk BED, Michel BC i wsp. The role of plasma D-dimer concentration in the exclusion of pulmonary embolism. Be J Haematol. 1996; 92, 725.

[31] Perrier A, Desmarais S, Goehring C i wsp. D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156:493.

[32] Kraus M. Fibrinogen degradation products, D-dimer. W: Clinical Laboratory Diagnostics.Use and Assessment of Clinical Laboratory Results. TH-Books Verlagsgesellschaft. Frankfurt/Main. 1998; 633-636.

[33] Simank HG. Clinical usefulness of D-dimer: evaluation during fibrinolytic treatment of venous thrombosis or myocardial infarction. Thromb Res 1989; 56: 541-549

[34] Hoffman M, Rest A, Hafner G. i wsp. D-dimer, thrombin-antithrombin III complex and Prothrombin fragment 1 + 2. Parameters for monitoring therapy with low molecular weight heparin in coagulation disorders. Anaesthesist. 1997; 46: 689.

[35] Janssen MC, Verbruggen H, Wollersheim H. i wsp. D-dimer determination to asses regression of deep venous thrombosis. Thromb Haemost. 1997; 78:799-804.

[36] Strano A, Hoppensteadt D, Walenga JM. i wsp. Plasma levels of the markers of coagulation and fibrinolisis in patirnts with periferial arterial disease. Semin Thromb Hemost. 1996; 22, Suppl. 1, 35.

[37] Grip L, Blomback M, Egberg N i wsp. Antithrombin III supplementation for patients undergoing PTCA for unstable angina pectoris. Eur Heart J. 1997; 18:443-449.

[38] den Ouden, Ubachs JMH, Stoot JEGM, van Wersch JWJ. Thrombin-antithrombin III and D-dimer plasma levels in patients with benign or malignant ovarian tumours. Scand J Clin Lab Invest 1998; 58: 555-560.

[39] Gaducci A, Baicchi U, Morrai R i wsp. Preoperative evaluation of D-dimer and CA 125 levels in differentiating benign from malignant ovarian masses. Gynecol Oncol. 1996; 60: 197

[40] Wagner C, Dati F. Fibrinogen. W: Clinical Laboratory Diagnostics.Use and Assessment of Clinical Laboratory Results. TH-Books Verlagsgesellschaft. Frankfurt/Main. 1998; 609-612.

[41] Wagner C, Dati F. Activated partial thromboplastin time test. W: Clinical Laboratory Diagnostics.Use and Assessment of Clinical Laboratory Results. TH-Books Verlagsgesellschaft. Frankfurt/Main. 1998; 602-604.

[42] Wagner C, Dati F. Prothrombin time test. W: Clinical Laboratory Diagnostics.Use and Assessment of Clinical Laboratory Results. TH-Books Verlagsgesellschaft. Frankfurt/Main. 1998; 599-602.

[43] Wetzel N, Anderson MC, Shields TW. Pulmonary embolism as a cause of death in the neurosurgical patient. Neursurgery. 1960; 17: 664-668.

[44] Morozov W. The coagulation and anticoagulative blood systems in brain tumors of a supratentorial localization. Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova. 1968; 68: 505-509.

[45] Brisman R, Mendell J. Thromboembolism and brain tumors. J Neurosurg. 1973; 38: 337-338.

[46] Gunn CG, Hampton JW. CNS influence on plasma levels of factor VIII activity. Am J Physiol. 1967; 212: 124-130.

[47] Joffe SN. Incidence of postoperative deep vein thrombosis in neurosurgical patients. J Neurosurg. 1975; 42:201-203.

[48] Owen CA, Bowie EJW. Surgical hemostasis. J Neurosurg. 1979; 51: 137-142.

[49] Van Der Sande JJ, Veltkamp JJ, Bouwhuis-Hoogerwerf ML. Hemostasis and intracrania surgery. J Neurosurg. 1983; 58: 693-698.

[50] Sawaya R, Highsmith R. Plasminogen activator activity and molecular weight patterns patterns in human brain tumors. J Neurosurg. 1988. 68: 73-77.

[51] Wilson EL, Becker LB, Hoal EG, Dowdle EB. Molecular species of plasminogen activators secreted by normal and neoplastic human cells. Cancer Res. 1980; 40: 993-998.

[52] Sawaya R, Zuccarello M, El-Kalliny M. Brain tumors and thromboembolism: clinical, hemostatic and biochemical correlations. Neurosurg. 1989; 70: 314 A (Abstract).

[53] Sawaya R, Juhani Ramo O, Glas-Greenwalt P, Wu SZ. Plasma fibrinolytic profile in patients with brain tumors. Thromb Haemost. 1991: 65: 15-19.

[54] Mattoc C, Crockard A. Does intravascular coagulation contribute to operative mortality for large acoustic tumors. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1986; 49: 699-701.

[55] Singh VP, Jain D, Mohan R i wsp. Hemostatic abnormalities in brain tumors. Acta Neurochir. 1990; 102: 825-832.

[56] Dragoni F, Mazzucconi MG, Acqui M i wsp. Coagulation study in patients who had undergone surgery for meningioma. Haemostasis. 1993; 23: 301-307.

[57] Vucovich TC, Gabriel A, Schaeffer B i wsp. Hemostasis activation in patients undergoing brain tumor surgery. 1997 J Neurosurg. 1997; 87: 508-511.

[58] Goh KY, Tsoi WC, Feng CS i wsp. Haemostatic changes during surgery for primary brain tumours. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997; 63: 334-338

[59] Abrahams JM, Torchia MB, McGatvey M i wsp. Perioperative assessment of coagubility in neurosurgical patients using thromboelastography. Surg Neurol. 2002; 58: 5-12.

[60] Attar S, Boyd D, Layne E i wsp. Alterations in coagulation and fibrinolytic mechanisms in acute trauma. J Trauma. 1969; 9: 939-965.

[61] Borowiecki B, Sharp AA. Trauma and fibrinolysis. J Trauma. 1969; 9: 522-536.

[62] Keimovitz RM, Annis BL. Disseminated intravascular coagulation assotiated with massive brain injury. J Neurosurg. 1973; 39: 178-180.

[63] Vecht CJ, Sibinga CT, Minderhound JM. Disseminated intravascular coagulation and head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1975; 38: 567-571.

[64] Bredbacka S, Edner G. Soluble fibrin and D-dimer as detectors of hypercoagulability in patients with isolated brain trauma. J Neurosurg Anesthesiol. 1994; 6: 75-82.

[65] Gando S, Tedo I, Kubota M. Posttrauma coagulation and fibtinolysis. Crit Care Med. 1992; 20: 594-600.

[66] Sorensen JV, Jensen HP, Rehr HB i wsp. Fibrinogen and fibrin derivatives in traumatized patients: relation to injury severity and posttraumatic pulmonary dysfunction. Haemostasis. 1993; 23: 91-97.

[67] Pondaag W. Disseminated intravascular coagulation in head injured patients. Adv Neurosurg. 1978; 6: 159-163.

[68] Ueda S, Fujitsu K, Fujino H i wsp. Correlation between plasma fibrin-fibrinogen degradation product values and CT findings in head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1985; 48: 58-60.

[69] Crone KR, Lee KS, Kally DL Jr. Correlation of admission fibrin degradation products with outcome and respiratory failure in patients with severe head injury. Neurosurgery. 1987; 21: 532-536.

[70] Kumura E, Sato M, Fukuda A i wsp. Coagulation disorders following acute head injury. Acta Neurochir. 1987; 85: 23-28.

[71] Takayashi H, Tetsumei U, Yumiko T i wsp. Fibrinolytic parameters as an admission prognostic marker of head injury in patients who talk and deteriorate. J Neurosurg. 1997; 86: 768-772.

[72] Scherer RU, Spangenberg P. Procoagulant activity in patients with isolated severe head trauma. Crit Care Med. 1998; 26 (1): 149-56.

[73] Murshid WR, Gader AGMA. The coagulopathy in acute head injury: comparision of cerebral versus peripherial measurments of haemostatic activation markers. Br J Neurosurg. 2002; 16, 362-369.

[74] Selladurai BM, Vickneswaran M, Duraisamy S, Atan M. Coagulopathy in acute head injury- a study of its role as a prognostic indicator. Br J Neurosurg. 1997; 11: 398-404.

[75] Kawakami Y, Chikama M, Tamiya T, Shimamura Y. Coagulation and fibrinolysis in chronic subdural hematoma. Neurosurgery. 1989; 25, 25-29.

[76] Locksley HB. Natural history of subarachnoid haemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. J Neurosurg. 1966; 25: 321-368.

[77] Mullan S, Dawley J. Antifibrinolytic therapy for intracranial aneurysms. J Neurosurg. 1968; 28: 21-23.

[78] Hassler O, Fodstad H. Fibrinolytic activity in the walls of cerebral saccular aneurysms. Acta Neurochir. 1977; 37, 49-55.

[79] Adams Jr HP. Antifibrinolytics in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Do they have a role?. Maybe. Arch Neurol 1987; 44: 114-115.

[80] Fodstad H, Forssell A, Liliequist B. Antifibrinolysis with tranexamic acid in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A consecutive controlled clinical trial. Neurosurgery 1981; 8: 158-165

[81] Kassell NF, Torner JC, Adams Jr HP. Antifibrinolytic therapy in the acute period following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Preliminary observations from the Cooperative Aneurysm Study. J Neurosurg 1984; 61: 225-230.

[82] Weir B. Antifibrinolytics in subarachnoid hemorrhage. Do they have a role?. <~>No. Arch Neurol 1987; 44: 116-118

[83] Vermuelen M, Lindsay KW, Murray GD. Antifibrinolytic treatment in subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med 1984; 311: 432-437

[84] Gibbs JR, O`Gorman P. Fibrinolysis in subarachnoid haemorrhage. Postgrad Med J. 1967; 43: 779-784.

[85] Ettiger MG. Coagulation abnormalities in subarachnoid haemorrhage. Stroke. 1970; 1: 139-142.

[86] Levy BJ, Silver D. The ability of epsilon amino caproic acid to cross the blood-brain barrier and reduce the spinal fluid fibrinolytic avtivity. Surg Forum. 1968; 19: 413-414.

[87] Smith RR, Upchurch JJ. Monitoring antifibrinolytic therapy in subarachnoid haemorrhages. J Neurosurg. 1973; 38: 339-344.

[88] Tovi D, Nilsson IM, Thulin CA. Fibrinolytic activity of the cerebrospinal fluid after subarachnoid haemorrhage. Acta Neurol Scand. 1973; 49: 1-9.

[89] Maurice-Williams RS, Gordon YB, Sykes A. Monitoring fibrinolytic activity in the cerebrospinal fluid after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a giude to the risk of rebleeding. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1980; 43: 175-181.

[90] Fodstad H, Nilsson IM. Coagulation and fibrinolysis in blood and cerebrospinal fluid after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: effect of tranexamic acid. Acta Neurochirurgica. 1981; 56:25-38.

[91] Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O i wsp. Ultra-early rebleeding in spontaneus subarachnoid haemorrhage. J Neurosurg. 1996; 84: 35-42.

[92] Brueton MJ, Tugwell P, Whittle HC i wsp. Fibrin degradation products in the serum and cerebrospinal fluid of patients with group A Meningococcal Meningitis. J Clin Pathol.1974; 27: 402-404.

[93] Schliep G, Felgenhauer K. The a_2-macroglobulin level in cerebrospinal fluid: a parameter for the condition of the blood-CSF barrier, J Neurol. 1974; 207: 171-181.

[94] Wu KK, Jacobsen CD, Hoak JC. Plasminogen in normal and abnormal humen cerebrospinal fluid. Arch Neurol. 1973; 28: 64-66.

[95] Maurice-Williams RS. Prolonged antifibrinolys: an effective nonsurgical treatment for ruptured intracranial aneurysms? Brit Med J, 1978; 1: 945-947.

[96] Watanabe H, Ito M, Chigasaki H i wsp. Antifibrinolytic therapy in ruptured intracranial aneurysm through repeated monitoring of fibrinolytic activity of blood. Neurol Med Chir. 1976; 16, 91-96

[97] Hirashima Y, Nakamura S, Suzuki M i wsp. Cerebrospinal fluid tissue factor and thrombin-antithrombin III complex as indicators of tissue injury after subarachnoid hemorrhage. Stroke. 1997; 28: 1666-1670.

[98] Boneu B, Bes G, Pelzer H i wsp. D-dimers, thrombin-antithrombin III complexes and prothrombin fragments 1+2: diagnostic value in clinically suspected deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1991; 65: 28-32.

[99] Bounameaux H, Cirafici P, de Moerloose P i wsp. Measurment of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. Lancet. 1990; 337, 196-200.

[100] Declerck PJ, Mombaerts P, Olvoet P i wsp. Fibrinolytic response and fibrin fragment D-dimer levels in patients with deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1987; 58: 1024-1029.

[101] Peltonen S, Lassila R, Rossi P i wsp. Blood coagulation and fibtinolysis activation during sudden arterial occlusion of lower extremities- an association with ischemia and patient outcome. Thromb Haemost. 1995; 74: 1442-1446.

[102] Altes A, Abellan MT, Mateo J i wsp. Hemostatic disturbances in acute ischemic stroke: a study of 86 patients. Acta Haematol. 1995; 94. 10-17.

[103] Spallone A, Martiani G, Rosa G, Corrao D. Disseminated intravascular coagulation as a complication of ruptured intracranial aneurysms: repost of two cases. J Neurosurg. 1983; 142-145.

[104] Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S i wsp. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature. 1988; 332: 411-415.

[105] Bizios R, Lai L, Fenton JW, Marik AB. Thrombin-induced chemotaxis and aggregation of neutrophils. J Cell Physiol. 1986; 128: 485-490.

[106] Kassel NF, Sasaki T, Colohan ART, Nazar G. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 1985; 16: 562-572.

[107] Peterson JW, Kwun BD, Hackett JD, Zervas NT. The role of inflammation in experimental cerebral vasospasm. J Neurosurg. 1990; 72: 767-774.

[108] Fujii Y, Tanaka R, Takeuchi S i wsp. Serial changes in hemostasis after intracranial surgery. Neurosurgery. 1994; 35: 26-33.

[109] Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O i wsp. Hemostasis in spontaneus subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 1995; 37: 226-234.

[110] Itoyama Y, Fujioka S, Takaki S i wsp. Significance of elevated thrombin-antithrombin III complex and plasmin-$\acute{\alpha}_2$-plasmin inhibitor complex in the acute stage of nontraumatic subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 1994. 35: 1055-1060.

[111] Ikeda K, Asakura H, Futami K, Yamashita J. Coagulative and fibrinolytic activation in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 1997; 41: 344-350.

[112] Suzuki M, Kudo A, Otawara Y i wsp: Fibrinolytic activity in the CSF and blood following subarachnoid hemorrhage. Acta Neurochirurgica. 1997, 139:1152-1154

[113] Peltonen S, Juvela S, Kaste M, Lassila R. Hemostasis and fibrinolysis activation after subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 1997; 87:207-214.

[114] Nina P, Schisano G, Chiappetta F i wsp.: A study of blood coagulation and fibrinolytic system in spontaneous subarachnoid hemorrhage- correlation with Hunt-Hess grade and outcome. Surg Neurol. 2001; 55: 197-203.

[115] Fujii Y, Takeuchi S, Harada A i wsp. Hemostatic activation in spontaneus intracerebral hemorrhage. Stroke. 2001; 32: 883-890.

[116] Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to the time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. J Neurosurg. 1968; 28: 14-16.

[117] Jennett B, Bonb M. Assessment of outcome after severe brain damage. A practical scale. Lancet. 1975; 1: 480-484.

[118] Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid haemorrhage visualised by CT scanning. Neurosurgery. 1980; 6: 1-9.

[119] Pelzer H, Schwarz A, Heimburger H. Determination of humen thrombin-antithrombin III complex in plasma with an enzyme-linked immunosorbent assay. Thromb Haemost. 1988; 59: 101-106.

[120] van Beek EJR. van den Ende. Berckmans RJ, van denr Heide i wsp. A comparative analysis of D-dimer assays in patients with clinically suspected pulmonary embolism. Thromb Haemost. 1993; 70: 408-413.

[121] Hasegawa T, Watanebe H, Ishii S. Studies of intravascular components in cerebral vasospasm following subarachnoid haemorrhage. Neurosurg Rev. 1980; 3: 93-100.

[122] Kishimoto T. The biology of interleukin 6. Blool. 1989; 74: 1-10.

[123] Fisher M, Giannotta S, Meiselman HJ. Hemorheological alterations in parients with subarachnoid hemorrhage. Clin Hemorheol. 1987; 7: 611-618.

[124] Shibahashi H, Yamaura A. Coagulation-fibrinolytis abnormality and symptomatic vasospasm in the acute stage of ruptured cerebral aneurysm No To Shinkei. 1991; 43:239-246 (abstract)

[125] Ameriso SF, Wong V, Ishii H i wsp. Hematogenous factors and prediction of delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage. Stroke. 1992; 23: 1404-1409.

[126] Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O i wsp. Serial changes of hemostasis in aneurysmal subarachnoid hemorrhage with special reference to delayed ischemic neurological deficits. J Neurosurg. 1997; 86: 594-602.

[127] Zlokvic BV, Wang L, Sun N i wsp. Expression of tissue plasminogen activator in cerebral capillaries: possibile fibrinolytic function of the blood-brain barrier. Neurosurgery. 1995; 37: 955-961

[128] Takaku A, Shindo K, Tanaka S i wsp. Fluid and electrolyte disturbances in patients with intracranial aneurysms. Surg Neurol. 1979; 11: 349-356.

[129] Swann KW, Black PM. Deep vein thrombosis and pulmonary emboli in neurosurgical patients: a review. J Neurosurg. 1984; 61: 1055-1062.