

Katedra i Klinika Neurologiczna. Wydział Lekarski, Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr med. Wiktor Stein

Zbigniew STELMASIAK

Aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego oraz jej frakcji odpornej na hamowanie za pomocą mocznika w surowicy krwi i w płynie mózgowo-rdzeniowym w chorobach układu nerwowego, ze szczególnym uwzględnieniem chorób naczyniowych mózgu

Активность дегидрогеназы молочной кислоты, а также ее фракции резистентной на торможение при помощи мочевины в сыворотке крови и в цереброспинальной жидкости при болезнях нервной системы с особым учетом сосудистых заболеваний мозга

The Activity of Lactic Dehydrogenase and its Urea-stable Fraction in the Serum and Cerebrospinal Fluid in the Diseases of the Nervous System, with Special Attention to Cerebro-vascular Diseases

Według opinii wielu autorów (1, 7, 16, 29) tkanka nerwowa stanowi bogate źródło dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH). Lowenthal wykazał, że aktywność LDH w wyciągach z tkanki mózgowej jest około 100 razy wyższa niż w surowicy krwi (17). Obliczono, że 1 g wilgotnej tkanki mózgowej zawiera około 130 000 j. LDH (29).

Tyler w oparciu o badania przeprowadzone na mózgach ludzkich wykazał wyższą aktywność LDH w istocie szarej niż w białej (22). Lowenthal i wsp. (16) oraz Pfliegerer (19) wykazali, że tkanka mózgowa jest szczególnie bogata w izoenzymy LDH szybko wędrujące w polu elektrycznym (odpowiadające frakcji odpornej na mocznik). Izoenzymy szybko wędrujące stanowią według Pfliegerera około 60% zawartości LDH w homogenizatach mózgu (19). Lowenthal uważa, że substancja szara mózgu zawiera głównie frakcje LDH₂ i LDH₃ (16, 17).

Układ frakcji LDH podobny jak mózg posiada płyn mózgowo-rdzeniowy (17, 19, 26, 27). Może to przemawiać za pochodzeniem mózgowym LDH w płynie mózgowo-rdzeniowym. Rola LDH występującej w komórkach nerwowych nie ogranicza się tylko do jej udziału w końcowym etapie glikolizy, ale jest również istotna w wewnątrzkomórkowych procesach oksydacyjno-redukcyjnych (2, 8).

Wybór tematu własnych badań uzasadniały 3 główne argumenty:

1. Badania przeprowadzone dotychczas u chorych z uszkodzeniem układu nerwowego polegały głównie na jednorazowym oznaczeniu aktywności LDH. Wyniki tych badań nie są zupełnie zgodne.
2. Dostępne mi piśmiennictwo nie zawiera doniesień o zachowaniu się aktywności poszczególnych izoenzymów LDH w surowicy i w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych z udarem mózgu.
3. Przedmiot obecnej pracy częściowo wiąże się z przeprowadzonymi dotychczas własnymi badaniami dotyczącymi aktywności niektórych enzymów (aldolazy, aminotransferazy, kinazy fosfokreatynowej) oraz przemiany węglowodanowej u chorych z udarem mózgu (12, 13).

MATERIAŁ I METODA

Materiał badań stanowiło 30 przypadków kontrolnych oraz 175 chorych z różnymi chorobami układu nerwowego. Najliczniejszą grupę chorych (90 osób) stanowili pacjenci z chorobami naczyniowymi mózgu (tab. 1). Grupa kontrolna składała się z osób w wieku od 30 do 64 lat; średnia

Tab. 1. Zestawienie badanych przypadków
Comparison of the examined cases

Rozpoznanie kliniczne	Liczba przypadków			rozpoznanie potwierdzone anatomopatologicznie
	kobiety	mężczyźni	razem	
Przypadki kontrolne	15	15	30	—
Krwotoki śródmózgowe	10	10	20	17
Rozmięknienie mózgu	23	17	40	9
Ostra niewydolność naczyń mózgowych	9	6	15	—
Krwotoki podpajęczynówkowe	8	7	15	2
Guzy śródczaszkowe i śródkanałowe	4	16	20	3
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	5	15	20	2
Stwardnienie rozsiane	9	16	25	—
Napady padaczkowe	9	11	20	—
R a z e m ;	92	113	205	33

wieku wynosiła 46 lat. Grupa chorych składała się z osób w wieku od 21 do 85 lat; średnia wieku w poszczególnych grupach wahała się od 35 do 68 lat. W grupie kontrolnej liczba kobiet i mężczyzn była jednakowa, a poszczególne grupy chorych były zbliżone pod tym względem do składu grupy kontrolnej.

Rozpoznanie ustalono w oparciu o obserwację kliniczną i wyniki badań dodatkowych. W 33 przypadkach (11%) rozpoznanie kliniczne zostało potwierdzone badaniem anatomo-patologicznym. Badania własne polegały na oznaczaniu aktywności całkowitej LDH oraz jej frakcji odpornej na mocznik (test mocznikowy) według zmodyfikowanej metody Wróblewskiego (28), podanej przez Henry'ego i wsp. (6) oraz Hardy'ego (5). Wyżej wymienione metody zostały sprawdzone w Pracowni Metodycznej Centralnego Laboratorium Państwowego Szpitala Klinicznego w Lublinie przez Śliwińską i wsp. (21). Własny błąd oznaczeń wynosi 6%.

Badania przeprowadzono w surowicy krwi we wszystkich 205 przypadkach, natomiast, w płynie mózgowo-rdzeniowym u 92 osób chorych oraz u 20 osób w grupie kontrolnej. Zestawienie badanych przypadków przedstawiono w tab. 1 (tab. 1). U pacjentów z naczyniowymi chorobami mózgu oceniano dynamikę zmian aktywności LDH w surowicy krwi, a w grupie chorych z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i rozmięknieniem mózgu również w płynie mózgowo-rdzeniowym. Aktywność LDH w płynie mózgowo-rdzeniowym pobranym drogą nakłucia lędźwiowego oznacza-

no w 20 przypadkach kontrolnych, 20 — zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (9 gruźliczych, 8 prawdopodobnie wirusowych, 3 ropnych), 15 — rozmięknienia mózgu, 15 — krwotoków podpańczuczynkowych, 12 — krwotoków śródmózgowych, 10 — stwardnienia rozsianego, 8 — guzów śródczaszkowych i śródkanałowych z uciśnięciem rdzenia kręgowego oraz w 8 przypadkach padaczki w okresie wolnym od napadów.

W grupie chorych z ostrym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych liczba komórek w 1 mm³ płynu mózgowo-rdzeniowego wahała się od 16 do 560 (średnio 112), stężenie białka wahało się od 26 do 343 mg% (średnio 89), a stężenie glukozy wahało się od 18 do 78 mg% (średnio 40). W okresie remisji liczba komórek w 1 mm³ płynu mózgowo-rdzeniowego wahała się od 5 do 33 (średnio 13), stężenie białka wahało się od 26 do 99 mg% (średnio 61), a stężenie glukozy wahało się od 29 do 54 mg% (średnio 42).

W grupie chorych z guzami śródczaszkowymi i śródkanałowymi z uciśnięciem rdzenia kręgowego stwierdzono tylko odchylenia w zakresie stężenia białka, które wahało się od 46 do 528 mg%.

W przypadkach kontrolnych, w grupie chorych z rozmięknieniem mózgu (w I i X dniu choroby), u chorych ze stwardnieniem rozsianym oraz w przypadkach ostrej niewydolności naczyń mózgowych i padaczki w okresie wolnym od napadów, każda z badanych próbek płynu mózgowo-rdzeniowego zawierała prawidłową liczbę komórek oraz normalne stężenie białka i glukozy. Aktywność wyrażoną w ekstynkcjach przeliczano na międzynarodowe jednostki aktywności LDH. Wyniki poddano analizie statystycznej w oparciu o ogólnie przyjęte metody (18). Za istotne przyjmowano te różnice, dla których prawdopodobieństwo błędu było $< 0,01$.

WYNIKI BADAŃ

Ocena własnych wyników kontrolnych (tab. 2 i tab. 4) wskazuje, że są zbliżone do tych, które w piśmiennictwie uznano za wartości prawidłowe (6, 21, 27). Szczególnie wysoki wzrost aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego stwierdzono u chorych z ostrym naczyniowym uszkodzeniem mózgu, którzy stanowili najliczniejszą grupę. Na uwagę zasługuje fakt, że w udarach mózgu istotny wzrost aktywności enzymatycznej dotyczył zarówno całkowitej dehydrogenazy, jak i jej frakcji odpornej na hamowanie za pomocą mocznika.

Wyniki oznaczeń aktywności LDH w grupie chorych z ostrym naczyniowym uszkodzeniem mózgu w surowicy krwi zestawiono w tab. 2, 3, 5, i 6, a w płynie mózgowo-rdzeniowym w tab. 4.

Przedmiotem szczególnego zainteresowania była dynamika zmian aktywności LDH w naczyniowych chorobach mózgu. W krwotokach śródmózgowych aktywność całkowitej dehydrogenazy kwasu mlekowego w surowicy krwi okazała się istotnie podwyższona w I i III dniu choroby, natomiast istotny wzrost czynności enzymatycznej frakcji odpornej na hamowanie za pomocą mocznika wykazano w I, III oraz VII dobie choroby.

Analiza własnych wyników wykazuje, że u chorych z krwotokiem mózgowym, w najwcześniejszym okresie tej choroby, istotny wzrost dotyczył w tym samym stopniu aktywności frakcji odpornej na hamowanie za pomocą mocznika i pozostałej frakcji. W III dniu choroby w surowicy krwi ulega zwiększeniu głównie aktywność frakcji odpornej na hamowanie za pomocą mocznika. Aktywność tej frakcji w VII

Tab. 2. Dynamika zmian aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego w surowicy krwi chorych z krwotokiem śródmózgowym
Dynamics of changes in the lactic dehydrogenase activity in the serum of patients with cerebral haemorrhage

	Grupa kontrolna	Krwotoki śródmózgowe (doba choroby)		
		I	III	VII
Liczba przypadków	30	20	14	8
LDH _c (całkowita)	182 ± 39 (118 – 244)	*292 ± 91** (181 – 481)	319 ± 88 (181 – 482)	202 ± 50 (154 – 316)
	—	P < 0,01	P > 0,01	P > 0,01
LDH _o (oporna na mocznik)	82 ± 19 (63 – 118)	138 ± 49 (90 – 244)	187 ± 47 (118 – 244)	123 ± 30 (90 – 154)
	—	P < 0,01	P < 0,01	P > 0,01
„W„ = $\frac{LDH_o}{LDH_c} \cdot 100\%$	45 ± 9 (35 – 50)	49 ± 16 (22 – 100)	59 ± 13 (48 – 74)	61 ± 9 (49 – 76)
	—	P > 0,01	P < 0,01	P < 0,01

* – średnia ** – odchylenie standardowe

dobie choroby była istotnie wyższa od wartości kontrolnej i stanowiła 61% całkowitej aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego (tab. 2).

Większa liczba chorych oraz mniejsza śmiertelność w grupie rozmięknień mózgu pozwoliły dokładniej prześledzić dynamikę zmian aktywności badanego enzymu

Tab. 3. Dynamika zmian aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego w surowicy krwi chorych z rozmiękniением mózgu
Dynamics of changes in the lactic dehydrogenase activity in the serum of patients with cerebral softening

	Grupa kontrolna	Rozmięknienia mózgu (doba choroby)				
		I	III	VII	X	XX
Liczba przypadków	30	40	38	28	23	13
LDH _c (całkowita)	182 ± 39 (118–244)	*223 ± 59** (118–362)	250 ± 59 (118–407)	232 ± 43 (181–362)	192 ± 40 (154–271)	180 ± 32 (154–244)
	—	P > 0,01	P < 0,01	P < 0,01	P > 0,01	P > 0,01
LDH _o (oporna na mocznik)	82 ± 19 (63–118)	105 ± 30 (63–244)	138 ± 32 (90–181)	147 ± 33 (63–181)	93 ± 22 (63–154)	86 ± 14 (63–118)
	—	P > 0,01	P < 0,01	P < 0,01	P > 0,01	P > 0,01
„W„ = $\frac{LDH_o}{LDH_c} \cdot 100\%$	45 ± 9 (35–50)	48 ± 13 (21–85)	57 ± 10 (37–77)	63 ± 15 (48–85)	47 ± 11 (37–58)	47 ± 8 (37–58)
	—	P > 0,01	P < 0,01	P < 0,01	P > 0,01	P > 0,01

* – średnia, ** – odchylenie standardowe

Tab. 4. Dynamika zmian aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z rozmięknieniem mózgu

Dynamics of changes in the lactic dehydrogenase activity in the cerebrospinal fluid of patients with cerebral softening

	Grupa kontrolna	Rozmięknienia mózgu (doba choroby)	
		I	X
Liczba przypadków	20	15	8
LDH _c (całkowita)	25 ± 4 (15–30)	*37 ± 11** (27–63)	27 ± 8 (18–36)
	–	P < 0,01	P > 0,01
LDH _o (oporna na mocznik)	9 ± 2 (6–12)	19 ± 6 (12–27)	14 ± 4 (9–18)
	–	P < 0,01	P < 0,01
"W" = $\frac{LDH_o}{LDH_c} \cdot 100\%$	35 ± 5 (33–50)	52–12 (43–66)	51 ± 11 (33–66)
	–	P < 0,01	P < 0,01

* – średnia.

** – odchylenie standardowe

Tab. 5. Dynamika zmian aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego w surowicy krwi 15 chorych z ostrą niewydolnością naczyń mózgowych (jednostki międzynarodowe)

Dynamics of changes in the lactic dehydrogenase activity in the serum of 15 patients with acute cerebral vascular insufficiency (international units)

	Przypadki kontrolne	Ostra niewydolność naczyń mózgowych (doba choroby)			
		I	III	VII	X
LDH _c (całkowita)	182 ± 39 (118–244)	*226 ± 74** (118–362)	214 ± 65 (118–316)	188 ± 57 (127–280)	177 ± 56 (118–299)
	–	P > 0,01	P > 0,01	P > 0,01	P > 0,01
LDH _o (oporna na mocznik)	82 ± 19 (63–118)	112 ± 38 (63–181)	110 ± 28 (63–154)	86 ± 23 (63–127)	79 ± 21 (63–118)
	–	P < 0,01	P < 0,01	P > 0,01	P > 0,01
"W" = $\frac{LDH_o}{LDH_c} \cdot 100\%$	45 ± 9 (35–50)	49 ± 8 (34–57)	51 ± 11 (34–65)	46 ± 8 (36–58)	48 ± 16 (26–65)
	–	P > 0,01	P > 0,01	P > 0,01	P > 0,01

* – średnia ** – odchylenie standardowe

Tab. 6. Dynamika zmian aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego w surowicy krwi 15 chorych z krwotokiem podpajęczynówkowym (jednostki międzynarodowe)

Dynamics of changes in the lactic dehydrogenase activity in the serum of 15 patients with subarachnoid haemorrhage (international units)

	Przypadki kontrolne	Krwotoki podpajęczynówkowe (doba choroby)			
		I	III	VII	X
LDH _c (całkowita)	182±39 (118–224)	*296±120** (181–643)	224±69 (154–362)	197±60 (135–362)	196±48 (118–271)
	—	P < 0,01	P > 0,01	P > 0,01	P > 0,01
LDH _o (oporna na mocznik)	82±19 (63–118)	91±30 (63–181)	88±25 (63–118)	84±20 (63–118)	84±19 (63–118)
	—	P > 0,01	P > 0,01	P > 0,01	P > 0,01
"W" = $\frac{LDH_o}{LDH_c} \cdot 100\%$	45±9 (35–50)	32±5 (23–37)	40±10 (24–64)	44±10 (27>58)	45±10 (23–65)
	—	P < 0,01	P > 0,01	P > 0,01	—

* — średnia,

** — odchylenie standardowe

w surowicy krwi u chorych z tą postacią udaru mózgu. Odchylenia aktywności całkowitej dehydrogenazy kwasu mlekowego oraz jej frakcji odpornej na hamowanie za pomocą mocznika w surowicy krwi u większości chorych z rozmięknieniem mózgu okazały się zbliżone do tych, które stwierdzono w grupie krwotoków śród-mózgowych (tab. 2 i tab. 3). Jednak aktywność omawianego enzymu oraz frakcji odpornej na mocznik w surowicy krwi tych chorych zwiększała się wolniej niż u chorych z krwotokiem mózgowym, osiągając statystycznie istotny wzrost w III i VII dobie choroby (tab. 3). Zwiększenie aktywności zarówno całkowitej LDH, jak i jej frakcji odpornej na mocznik w III dobie choroby okazało się istotnie wyższe u chorych z krwotokiem śród-mózgowym niż w przypadkach rozmięknienia mózgu ($t_o = 3,136$ i $t_o = 4,083$; $P < 0,01$).

Czynność enzymatyczna całkowitej LDH oraz jej frakcji odpornej na mocznik w krwi chorych z rozmięknieniem mózgu w X dniu choroby okazała się nieistotnie wyższa od wartości kontrolnych ($P > 0,01$), a w XX dniu choroby nieznacznie różniła się od nich. Wyniki własnych badań wykonanych w grupie chorych z rozmięknieniem mózgu wykazały zwiększenie aktywności całkowitej LDH oraz jej frakcji odpornej na mocznik także w płynie mózgowo-rdzeniowym (tab. 4), przy czym aktywność całkowitej LDH okazała się istotnie wyższa w I dniu choroby, a aktywność oznaczanej frakcji LDH — w I i X dniu. Analiza statystyczna z zastosowaniem współczynnika korelacji (18) nie dała podstaw do przyjęcia istotnego związku między aktywnością całkowitej LDH oraz jej frakcji odpornej na mocznik w surowicy krwi a odpowiednią aktywnością w płynie mózgowo-rdzeniowym ($r = 0,39$, $t_o = 1,543$; $P > 0,01$ oraz $r = 0,23$, $t_o = 0,878$; $P > 0,01$).

Wzrost aktywności całkowitej dehydrogenazy kwasu mlekowego oraz jej frakcji odpornej na hamowanie za pomocą mocznika w surowicy krwi stwierdzono także u pacjentów z ostrą przemijającą niewydolnością krążenia mózgowego w I i III dniu obserwacji klinicznej. W tym okresie istotny wzrost czynności enzymatycznej dotyczył tylko frakcji odpornej na mocznik, której aktywność w trzecim dniu choroby stanowiła średnio 51% całkowitej aktywności (tab. 5). Oznaczenia wykonane u chorych omawianej grupy w siódmym oraz dziesiątym dniu obserwacji klinicznej nie wykazały wyraźnych zmian badanej aktywności w porównaniu z grupą kontrolną.

Odchylenia obserwowane u chorych z krwotokiem podpajęczynówkowym polegały na istotnym podwyższeniu aktywności całkowitej LDH w surowicy krwi tylko w pierwszej dobie choroby (tab. 6). Płyn mózgowo-rdzeniowy chorych z krwotokiem podpajęczynówkowym wykazywał, podobnie jak u chorych z krwotokiem śródmózgowym z przebiegiem do przestrzeni płynowej mózgu, wyraźne zwiększenie aktywności enzymatycznej badanego enzymu oraz jego frakcji odpornej na mocznik. Płyny mózgowo-rdzeniowe zawierające krew wykazywały wyraźne podwyższenie aktywności frakcji odpornej na mocznik, która stanowiła średnio 75% całkowitej aktywności. Chociaż badania własne nie stwarzają podstaw do stwierdzenia w jakim stopniu obecność krwi w płynie miała wpływ na wzrost aktywności frakcji odpornej na mocznik, wydaje się jednak, że wzrost ten można łączyć z hemolizą krwinek.

Wyniki oznaczeń aktywności LDH w surowicy krwi i w płynie mózgowo-rdzeniowym w innych chorobach układu nerwowego przedstawiono w tab. 7, 8, 9 i 10. Stwierdzono istotny wzrost aktywności całkowitej LDH w surowicy krwi chorych z guzami śródczaszkowymi ($t_0 = 4,749$; $P < 0,01$) (tab. 7), istotne zwiększenie czynności enzymatycznej frakcji LDH odpornej na mocznik w surowicy krwi chorych z ostrym rzutem stwardnienia rozsianego ($t_0 = 5,377$; $P < 0,01$) (tab. 8) oraz istotne podwyższenie zarówno całkowitej LDH, jak i jego frakcji odpornej na mocznik w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z ostrym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych ($P < 0,01$) (tab. 9). Wartości LDH w grupie chorych z napadami padaczkowymi w okresie wolnym od napadów nie różniły się istotnie w porównaniu z grupą kontrolną (tab. 10). Analiza wartości odchyleń standardowych wskazuje na dużą zmienność osobniczą u chorych z naczyniowym uszkodzeniem mózgu oraz innymi chorobami ośrodkowego układu nerwowego w odniesieniu do aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego.

OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ

Badania własne potwierdziły, że w niektórych chorobach ośrodkowego układu nerwowego występuje wzrost aktywności całkowitej dehydrogenazy kwasu mlekowego oraz wykazały, że wzrasta aktywność jej frakcji odpornej na hamowanie za pomocą mocznika w surowicy krwi i w płynie mózgowo-rdzeniowym, co w chorobach naczyniowych nie było zbadane. Analiza własnych wyników jest trudna. Potwierdzo-

Tab. 7. Aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego w surowicy krwi 14 chorych z guzami śródczaszkowymi oraz 6 z guzami śródkanaliczowymi (w jednostkach międzynarodowych)

The activity of lactic dehydrogenase in the serum of 14 patients with intracranial tumours and of 6 patients with tumours of intravertebral duct (international units)

	Guzy śródczaszkowe				Guzy śródkanaliczowe			
	LDH _c (całkowita)	LDH _o (oporna na mocznik)	$\frac{LDH_o}{LDH_c} \cdot 100\%$ "W"	$\frac{LDH_o}{LDH_c} \cdot 100\%$	LDH _c (całkowita)	LDH _o (oporna na mocznik)	$\frac{LDH_o}{LDH_c} \cdot 100\%$ "W"	$\frac{LDH_o}{LDH_c} \cdot 100\%$
Średnia i rozrzut	273 (181–452)	80 (63–135)	30 (17–37)	30 (181–362)	238 (181–362)	79 (63–118)	32 (25–44)	32 (25–44)
Odchylenie standardowe „S„	84	21	6	73	22	7		
Współczynnik zmienności „V„	30%	26%	20%	30%	28%	22%		

Tab. 8. Aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego w 25 przypadkach w surowicy krwi i w 10 przypadkach w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych ze stwardnieniem rozsianym (w jednostkach międzynarodowych)

The activity of lactic dehydrogenase in 25 cases in the serum and in 10 cases in cerebrospinal fluid of patients with disseminated sclerosis (international units)

	Surowica krwi			Płyn mózgowo-rdzeniowy		
	LDH _c (całkowita)	LDH _o (oporna na mocznik)	$\frac{LDH_o}{LDH_c} \cdot 100\%$ "W"	LDH _c (całkowita)	LDH _o (oporna na mocznik)	$\frac{LDH_o}{LDH_c} \cdot 100\%$ "W"
Średnia i rozrzut	210 (118–362)	124 (63–244)	58 (34–100)	25 (18–30)	10 (6–15)	40 (20–50)
Odchylenie standardowe „S„	67	36	15	7	3	9
Współczynnik zmienności „V„	31%	29%	26%	28%	30%	23%

Tab. 9. Aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego w 20 przypadkach w surowicy krwi oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (w jednostkach międzynarodowych)
 The activity of lactic dehydrogenase in 20 cases in the serum and in cerebrospinal fluid of patients with cerebrospinal meningitis (international units)

	Surowica krwi						Płyn mózgowo - rdzeniowy					
	I doba			II doba			I doba			X doba		
	LDH _c	LDH ₀	„W”	LDH _c	LDH ₀	„W”	LDH _c	LDH ₀	„W”	LDH _c	LDH ₀	„W”
Średnia i rozrzut	216 (127-316)	84 (54-127)	39 (31-50)	44 (21-118)	23 (9-54)	54 (43-77)	22 (18-27)	9 (6-12)	40 (28-57)			
Odczylenie standardowe „S”	62	22	9	19	10	14	4	2	8			
Współczynnik zmienności „V”	29%	26%	23%	43%	43%	27%	18%	22%	20%			

Tab. 10. Aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego w 17 przypadkach w surowicy krwi oraz w 8 przypadkach w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z napadami padaczkowymi, w okresie wolnym od napadów (w jednostkach międzynarodowych)
 The activity of lactic dehydrogenase in 17 cases in the serum and in 8 cases in cerebrospinal fluid of patients with epileptic seizures, in the period free of the attacks (international units)

	Surowica krwi			Płyn mózgowo-rdzeniowy		
	LDH _c	LDH ₀	„W”	LDH _c	LDH ₀	„W”
	(całkowita)	(oporna na moczniak)	$\frac{LDH_0}{LDH_c} \cdot 100\%$	(całkowita)	(oporna na moczniak)	$\frac{LDH_0}{LDH_c} \cdot 100\%$
Średnia i rozrzut	189 (118-244)	77 (54-118)	41 (19-58)	27 (18-36)	10 (6-18)	37 (33-50)
Odczylenie standardowe „S”	58	21	11	6	4	6
Współczynnik zmienności „V”	30%	27%	27%	22%	25%	17%

ny został fakt dość dużej zmienności międzysobniczej w odniesieniu do LDH, na którą wskazują badania Wróblewskiego (28). Duża zmienność międzysobnicza w zachowaniu się badanego enzymu w poszczególnych grupach chorych może być wykładnikiem nie tylko różnego stopnia uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, zróżnicowanych następstw zaburzeń pozamózgowych, ale może także wiązać się z fizjologicznymi właściwościami różnego wieku i płci chorych. Omawiana zmienność dotycząca całkowitej aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego we własnych przypadkach ostrego naczyniowego uszkodzenia mózgu nie wykraczała znacznie poza granice znane z pojedynczych doniesień (23, 25).

Przeprowadzone badania oraz poznane piśmiennictwo pozwalają rozważyć kilka głównych mechanizmów, które mogły wpłynąć na wzrost aktywności całkowitej dehydrogenazy kwasu mlekowego i jej frakcji odpornej na hamowanie za pomocą mocznika oraz na dynamikę zmian stwierdzonych we własnym materiale. Wiadomo, że izoenzymy dehydrogenazy kwasu mlekowego odpowiadające frakcji odpornej na hamowanie za pomocą mocznika występują w dużych stężeniach przede wszystkim w nerkach, w mięśniu sercowym oraz w mózgu (16, 29, 30). Natomiast wątroba oraz mięśnie szkieletowe zawierają głównie frakcję wrażliwą na wpływ mocznika (30). Źródłem wzrostu aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego w surowicy krwi i w płynie mózgowo-rdzeniowym może być uszkodzona tkanka mózgowa. Taką sugestię uzasadniają badania doświadczalne wykonane na psach przez Wakima i Fleishera (23) oraz spostrzeżenia własne. We własnym materiale wzrost aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego, a szczególnie jej frakcji odpornej na hamowanie za pomocą mocznika okazał się najwyższy w krwotokach śródmózgowych i w rozmięknieniach mózgu, w których uszkodzenie tkanki mózgowej jest duże i rozwija się szybko. Wzrost ten stwierdzono zarówno w surowicy krwi, jak i w płynie mózgowo-rdzeniowym, przy czym u chorych z rozmięknieniem mózgu nie było podstaw statystycznych do przyjęcia istotnego wpływu zwiększonej aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego w surowicy krwi na aktywność tego enzymu w płynie mózgowo-rdzeniowym. Fakt ten zdaje się przemawiać za tym, że anatomiczne uszkodzenie układu nerwowego może być przyczyną zwiększenia aktywności omawianej czynności enzymatycznej.

Momentem sprzyjającym uwalnianiu się frakcji odpornej na wpływ mocznika u chorych z udarem mózgu może być hemoliza krwinek czerwonych, zachodząca w ognisku udarowym oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym w wypadku przedostania się krwi do przestrzeni płynowej mózgu i rdzenia. Ze wstępnych rozważań wynika, że czerwone krwinki są bogatym źródłem tej frakcji, którą w dużym stężeniu zawierają komórki układu nerwowego.

Wiadomo, że udar mózgu, głównie krwotok śródmózgowy, poza anatomicznym uszkodzeniem tkanki mózgowej może doprowadzić do zmian chemicznych w neuronach odległych od ogniska udarowego (14), obrzęku mózgu (20, 31) oraz do zmiany przepuszczalności bariery krew-mózg i mózg-płyn mózgowo-rdzeniowy (31). Wymienione następstwa wewnątrzmożgowe udaru mózgu mogą zwiększać przepuszczalność

błon komórek układu nerwowego i ułatwiać eliminację dehydrogenazy kwasu mlekowego, a przede wszystkim jej frakcji mózgowej. Z badań Zelman (31) wynika, że w krwotokach śródmózgowych zaburzenie przepuszczalności bariery krew-mózg występuje szybko i trwa krócej w krwotokach śródmózgowych niż w zawałach mózgowych. Stan ten może tłumaczyć różnice, dotyczące dynamiki zmian aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego, stwierdzone we własnym materiale: istotny wzrost aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego występował szybciej u chorych z krwotokiem śródmózgowym, natomiast wzrost aktywności tego enzymu w surowicy krwi chorych z rozmięknieniem mózgu był powolniejszy i dłużej utrzymywał się. Według Jakoby i Jakoby (9) wzrost aktywności LDH u chorych po udarze mózgu może być związany z procesami reperacyjnymi w ognisku uszkodzenia.

Dynamika zmian aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego oraz jej frakcji odpornej na mocznik w krwi chorych z udarem mózgu może zależeć także od niejednolitego clearance'u dla poszczególnych izoenzymów. Boyd (4) wykazał, że clearance dla frakcji sercowej (opornej na hamowanie za pomocą mocznika) wynosi 36 godzin (w zawałe mięśnia sercowego), a dla frakcji wątrobowej — 14 godzin (po uszkodzeniu wątroby). W oparciu o własne badania oraz na podstawie piśmiennictwa trudno wypowiedzieć się, które z wymienionych zaburzeń wewnątrzmożgowych występujących w udarach mózgu ma większy wpływ na zwiększenie czynności enzymatycznej dehydrogenazy kwasu mlekowego. Niektóre własne obserwacje zdają się wskazywać, że ostre rozsiane uszkodzenie mózgu i rdzenia może również doprowadzić do istotnego zwiększenia aktywności frakcji odpornej na mocznik w surowicy krwi. Wśród przyczyn, które mogły doprowadzić do zwiększenia aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego we własnych przypadkach udaru mózgu, należy też uwzględnić mechanizmy zależne pośrednio od uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego.

Piśmiennictwo krajowe oraz obcojęzyczne zawiera liczne doniesienia przemawiające za występowaniem u chorych z udarem mózgu zaburzeń procesów metabolicznych w zakresie narządów wewnętrznych, przede wszystkim nerek i wątroby (3, 10, 11, 12, 24, 32). Uszkodzenie tych narządów może być również czynnikiem powodującym zwiększenie aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego, tym bardziej że nerki stanowią najbogatsze źródło frakcji odpornej na hamowanie za pomocą mocznika (30). Wyniki badań niektórych autorów (8, 15) wskazują, że niedotlenienie tkanek jest czynnikiem powodującym wzrost aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego w surowicy krwi. W ciężkich postaciach udarów mózgowych, w których często występują zaburzenia oddechowe, zaburzenie oddychania tkankowego można rozpatrywać jako zjawisko sprzyjające zwiększeniu czynności enzymatycznej dehydrogenazy kwasu mlekowego. Na uwagę zasługuje fakt, że wyniki własne dotyczące zmiany aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego w surowicy krwi u chorych z udarem mózgu okazały się częściowo zbieżne z tymi, które uzyskano u chorych z zawałem mięśnia sercowego (21). Chorzy ci mieli podwyższoną aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego w surowicy krwi od drugiego do dziesiątego dnia cho-

roby, przy czym najwyższe wartości odpowiadały drugiemu i trzeciemu dniu choroby. Wiadomo, że leukocyty zawierają także duże stężenie frakcji odpornej na mocznik (30). W związku z tym w chorobach układu nerwowego, w których występuje rozpad wysięku białokrwinkowego można się spodziewać wzrostu aktywności omawianej frakcji enzymatycznej w surowicy krwi i w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Ocena wzrostu aktywności całkowitej dehydrogenazy kwasu mlekowego, obserwowanego w surowicy krwi u chorych z guzami śródczaszkowymi i śródkanałowymi przy niezmienionej czynności enzymatycznej frakcji mózgowej, może wskazywać na uwalnianie się enzymu z komórek samego guza. Właściwość taką przypisuje się głównie nowotworom złośliwym oraz guzom położonym w pobliżu przestrzeni płynowych mózgu i rdzenia. Wydaje się jednak, że pewien wpływ za wzrost aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego w surowicy krwi może mieć uszkodzenie narządów wewnętrznych — głównie wątroby — spowodowane przez przerzuty nowotworowe.

Na zakończenie rozważań dotyczących analizy wyników własnych badań warto dodać, że zgodnie z opinią Wróblewskiego (26) tylko pełny obraz izoenzymatyczny dehydrogenazy kwasu mlekowego można uważać za charakterystyczny dla określonej tkanki lub narządu. Oznaczanie aktywności całkowitej dehydrogenazy kwasu mlekowego oraz jej frakcji odpornej na hamowanie za pomocą mocznika, stosowane w badaniach własnych, tylko częściowo pozwala uzyskać wgląd w czynność enzymatyczną swoistą dla ośrodkowego układu nerwowego.

Wnioski

1. U chorych z naczyniowymi chorobami mózgu wzrost aktywności całkowitej dehydrogenazy kwasu mlekowego oraz jej frakcji odpornej na mocznik w surowicy krwi stwierdzono w ostrym okresie choroby i dotyczył on pierwszego tygodnia choroby.

2. U pacjentów z krwotokiem śródmózgowym i rozmięknieniem mózgu w III i VII dniu choroby stwierdzono w surowicy krwi istotną przewagę aktywności frakcji dehydrogenazy kwasu mlekowego odpornej na mocznik.

3. Chorzy z udarem mózgu wykazują dużą zmienność międzyosobniczą pod względem aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego w surowicy krwi.

4. W surowicy krwi u chorych z guzami śródczaszkowymi stwierdzono wzrost aktywności całkowitej dehydrogenazy kwasu mlekowego, a u pacjentów z ostrym rzutem stwardnienia rozsianego podwyższenie aktywności frakcji dehydrogenazy kwasu mlekowego odpornej na mocznik.

5. U chorych z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych oraz u chorych z rozmięknieniem mózgu aktywność całkowitej dehydrogenazy kwasu mlekowego oraz jej frakcji odpornej na mocznik w płynie mózgowo-rdzeniowym okazała się podwyższona w ostrym okresie choroby.

6. Wśród przyczyn wzrostu aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego w surowicy krwi i w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych z udarem mózgu rozważono między innymi anatomiczne uszkodzenie mózgu, wzrost przepuszczalności bariery krew-mózg. hemolizę krwinek czerwonych oraz zaburzenie czynności innych narządów.

PIŚMIENNICTWO

1. Bonavita V., Ponte F., Amore G.: *Nature*, **196**, 576 — 577, 1962.
2. Borkowski T.: *Post. Hig. Med. Dośw.*, **9**, 249 — 260, 1955.
3. Borysenko R. I.: *Zh. Nevropat. Psichiat. Korsakov.*, **59**, 452 — 455, 1959.
4. Boyd J. W.: *Clinical Enzymology*, 47 — 50, Karger, Basel — New York, 1968.
5. Hardy S. M.: *Nature*, **206**, 933 — 934, 1965.
6. Henry R. J., Chiamori N., Golub O. J., Berkman S.: *Amer. J. Clin. Path.*, **34**, 381 — 398, 1960.
7. Helm van der H. J.: *J. Neurochem.*, **9**, 325 — 327, 1962.
8. Huckabee W. E.: *J. Clin. Invest.*, **37**, 255 — 263, 1958.
9. Jakoby R. K., Jakoby W. B.: *J. Neurosurg.*, **15**, 45 — 51, 1958.
10. Kawiak W.: *Pol. Tyg. Lek.*, **44**, 1687 — 1690, 1969.
11. Kawiak W., Dudkowska A.: *Ann. Univ. Curie — Skłodowska, Sec. D.*, **22**, 79 — 84, 1967
12. Kawiak W., Stelmasiak Z.: *Neurol. Neurochir. Pol.*, **1**, 155 — 161, 1967.
13. Kolber-Postępska B., Kołodziejczyk S., Stelmasiak Z.: *Pol. Tyg. Lek.*, **22**, 1850 — 1853, 1967
14. Kozik M.: *Neurol. Neurochir. Psychiat. Pol.*, **5**, 605 — 609, 1961.
15. Lending M., Slobody L. B., Mestern J.: *Neurology*, **11**, 520 — 523, 1961.
16. Lowenthal A., Karcher D., Sande van der M.: *J. Neurochem.*, **11**, 247 — 250, 1964.
17. Lowenthal A., Sande van der M., Karcher D.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **94**, 988 — 995, 1961.
18. Oktaba W.: *Elementy statystyki matematycznej i metodyka doświadczalnictwa*, 257 — 283, PWN, Warszawa, 1966.
19. Pfeleiderer G.: *Clinical Enzymology*, 10 — 20, Karger, Basel — New York, 1968.
20. Stein W.: *Neurol. Neurochir. Psychiat. Pol.*, **7**, 737 — 739, 1966.
21. Śliwińska J., Kolber — Postępska B.: *Pol. Tyg. Lek.*, **8**, 297 — 300, 1969.
22. Tyler H. R.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **104**, 79 — 83, 1960.
23. Wakim K. G., Fleischer G. A.: *Mayo Clin. Proc.*, **13**, 391 — 399, 1956.
24. Wender M., Wenclewski A.: *Neurol. Neurochir. Psychiat. Pol.*, **2**, 169 — 174, 1961.
25. Wolintz A. H., Jacobs L. D., Christoff N., Solomon M., Chernik N.: *Arch. Neurol.*, **20**, 54 — 61, 1969.
26. Wróblewski F.: *Ann. Intern. Med.*, **50**, 62 — 93, 1959.
27. Wróblewski E., Decker B., Wróblewski R.: *Amer. J. Clin. Path.*, **28**, 269 — 271., 1957.
28. Wróblewski F., La Due J. S.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **90**, 210 — 213, 1955.
29. Wróblewski F., Gregory K. F.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **94**, 912 — 932, 1961.
30. Vesell E. S., Bearn A. G.: *J. Clin. Invest.*, **40**, 586 — 590, 1961.
31. Zelman J.: *Neuropat. Pol.*, **4**, 387 — 428, 1967.
32. Zgorzalewicz B.: *Pamiętnik VI Zjazdu Pol. Tow. Neurol. Neurochir.*, 27 — 30, 1963.

РЕЗЮМЕ

Определена активность полной дегидрогеназы молочной кислоты (LDH_c), а также её фракции резистентной на торможение при помощи мочевины (LDH_o) в сыворотке крови у 175 больных с разными заболеваниями нервной системы и в том числе у 92 больных в цереброспинальной жидкости.

У 90 больных с сосудистыми заболеваниями мозга проведено исследование динамических изменений активности LDH в сыворотке крови, а у 15 больных с размягчением мозга и у 20 больных с воспалением цереброспинальной оболочки в цереброспинальной жидкости.

У пациентов с сосудистыми заболеваниями мозга установлено значительное увеличение активности LDH_c и LDH_o во время острого протекания болезни, что особенно касается первой недели болезни.

У больных с внутримозговым кровоотечением и с размягчением мозга на 3 и 7 день заболевания обнаружено значительное преимущество активности резистентной фракции на мочевины (LDH_o).

У больных с мозговым ударом установлены индивидуальные изменения активности LDH в сыворотке крови.

У больных с воспалением цереброспинальной оболочки, а также с размягчением мозга во время острого течения болезни оказалось, что активность LDH_c и LDH_o в цереброспинальной жидкости является повышенной.

Среди причин повышения активности дегидрогеназы молочной кислоты в сыворотке крови и в цереброспинальной жидкости у больных после мозгового удара предполагаются, в частности, анатомическое повреждение мозга, увеличение проницаемости барьера кровь-мозг, гемолиз красных кровяных шариков, а также нарушение деятельности других органов.

SUMMARY

The activity of total lactic dehydrogenase (LDH_{total}) and its urea-stable fraction ($LDH_{urea-stable}$) was determined in the serum in 175 patients with different diseases of the nervous system; in 92 of them additionally in the cerebrospinal fluid.

The dynamics of changes in LDH activity was examined in the serum of 90 patients with cerebro-vascular diseases, and in the cerebrospinal fluid of 15 patients with cerebral softening and of 20 patients with cerebrospinal meningitis.

In the patients with cerebro-vascular diseases, statistically significant increase of LDH_{total} and $LDH_{urea-stable}$ activity in the serum was found during the acute period of disease and this increase concerned the first week of the disease.

In the patients with cerebral haemorrhage and in those with cerebral softening, statistically significant preponderance of LDH urea-stable activity was observed on the third and seventh day of illness.

In the patients with cerebral stroke there was a large individual variation.

In the serum of patients with intracranial tumours and of those with the acute attack of disseminated sclerosis, increased LDH total and LDH urea-stable activity was found.

In the patients with cerebrospinal meningitis and cerebral softening, LDH total and LDH urea-stable activity increased in the cerebrospinal fluid during the acute period of both the diseases.

Among the reasons for the increased LDH activity in the serum and cerebrospinal fluid of the patients with cerebral stroke the following factors were taken into consideration: anatomical lesion of the brain, increase of the permeability of blood-brain barrier, hemolysis of erythrocytes and disturbances in the functions of organs other than brain.

