



**Hatékony
diagnosztika
az intenzív
betegellátásban**

Diagnózis és kórlefolyás
– Agysérülés
– Myocardialis infarctus
– Szepszis



DiaSorin

CNS Sangtec®100 - az agykárosodás biokémiai markere

A fejsérülések diagnosztikájában sürgető igény van megbízható laboratóriumi paraméterekre, azaz agysejt károsodást jelző biokémiai markerekre. A központi idegrendszer (central nervous system, CNS) megbízhatóan alkalmazható markerével szemben támasztott alapvető követelmények: legyen specifikus az agyszövetre, érzékenyen és gyorsan jelezze az agysérülést, rövid időn belül eliminálódjon a véráramból, hogy a mért értékek az aktuális állapotot ill. annak változását tükrözzék.

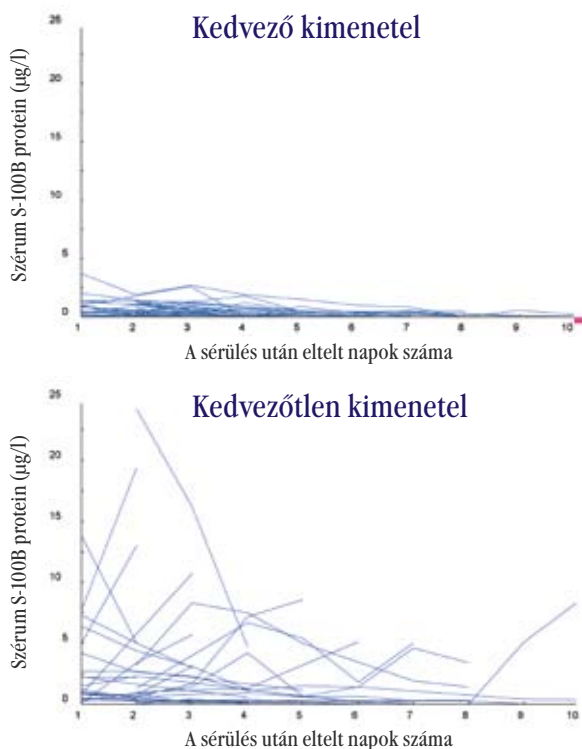
Számos klinikai tanulmányban igazolták, hogy az S-100B protein jelenleg a fenti követelményeknek legjobban megfelelő CNS marker. Egyre szélesebb körben alkalmazzák a szérumban S-100B protein mérését mind a klinikai rutinban, mind a tudományos kísérletekben, mint az agysérülés molekuláris markerét. (1)

Súlyos fejsérülés (Severe Head Injury, SHI)

A súlyos fejsérülésnél az S-100B protein az agysérülés-sel egyidejűleg szabadul fel (2).

Nagyszámú tanulmányban igazolták, hogy a kezdeti, kórosan magas S-100B érték szoros korrelációt mutat a primér trauma súlyosságával, a GCS (Glasgow Coma Scale) pontszámmal, a neurológiai tünetekkel és a kimenetel prognózisával.

Ismert, hogy a gyógyulás esélyei nagymértékben függenek attól, hogy fellép-e későbbi, másodlagos agykárosodás. A másodlagos agysejt károsodás folyamatos S-100B mérésekkel megbízhatóan felderíthető, a 2,0 - 2,5 µg/l feletti csúcserték nagy specificitással (>90%) és pozitív prediktív értékkel (>80%) jelzi a kedvezőtlen kimenetelt. (1. ábra) (3)



1. ábra: A vonalgrafikon a szérumban S-100B időbeli változását mutatja súlyos fejsérülést szenvedett betegekben, kedvező kimenetel (teljes gyógyulás vagy mérsékelt rokkantság) valamint kedvezőtlen kimenetel (súlyos rokkantság, tartós vegetatív állapot vagy halál) esetén.

Kismértékű fejsérülés (Minor Head Injury, MHI)

MHI után a betegek 20-40%-ában mérhető emelkedett S-100B szint. Azokban a betegekben, akikben az S-100B szint detektálható volt, szignifikánsan ($p < 0,001$) nagyobb hányadban (90%) fordult elő patológiás intracranialis folyamat, mint a cut-off alatti értéket mutató csoportban (35%). (4) Amennyiben a mintavétel a sérülést követő 1 órán belül történt, gyakorlatilag az összes olyan betegnél, akik CT képén neuroradiológiai eltérés volt látható az S-100B koncentráció 0,15 µg/l felett volt.

A kimutatási határ alatti szérumban S-100B protein szint jelzi, hogy az intracranialis CT vizsgálat lelete negatív lesz. (4). Egy nagy beteganyagban végzett skandináv tanulmány szerint 182 nem detektálható S-100B szinttel rendelkező betegnél, akiknek GCS score-ja 13 és 15 között volt, a CT 99%-ban negatív leletet adott. (4)

Az S-100B meghatározás tehát alkalmas arra, hogy kiválassza a CT vizsgálatot igénylő betegeket.

Következtetések

A Sangtec®100 egyértelműbbé teszi a súlyos fejsérülés kezelését.

- A Sangtec®100 alkalmas a másodlagos sérülés folyamatának monitorozására súlyos fejsérülést szenvedett betegekben
- A Sangtec®100 megadja a fejsérült betegek prognózisát
- Ha a Sangtec®100 érték $< 0,2$ µg/l, $>99\%$ biztonsággal a CT lelet negatív lesz
- A Sangtec®100 alkalmas lehet a CT vizsgálatot igénylő, kismértékű koponyasérülést szenvedett betegek kiválasztására

Az S-100B és az NSE előrejelzi a CPR következményét



Újraélesztés (Cardiopulmonary resuscitation, CPR)

Már évekkel ezelőtt felvetődött a kérdés, hogy szívmegállás után lehetséges-e időben kimutatni az agysérülést, hiszen az jelentősen befolyásolja a betegség lefolyását és kimenetelét. A normál szívműködés visszaállítása ellenére sok beteg meghal vagy tartósan komatózus marad az agyi oxigénhiány okozta agykárosodás következtében.

Számos módszert (neurológiai vizsgálat, koponya CT, EEG, szomatoszenzoros kiváltott potenciálok, agyi oxigénfogyasztás mérés) alkalmaztak a szívmegállás után kómába esett betegek agykárosodásának megítélésére. A korai neurológiai és elektrofiziológiai értékelés azonban nem jelzi az agyi következményeket, emiatt ebben a betegcsoportban biokémiai CNS markereket - mint az NSE és az S-100B - kezdtek el vizsgálni.

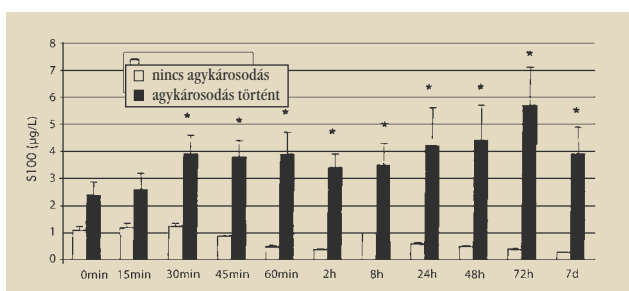
Az S-100B előrejelzi a CPR utáni következményeket

Rosén és munkatársai (5) 66 beteg állapotának kimenetelét vizsgálta szívmegállást követő spontán keringés visszaállás (resuscitation of spontaneous circulation, ROSC) után. Kimutatták, hogy szívmegállás után az S-100B szint jelentősen magasabb, mint az egészséges véradókban.

A szívmegállást követően, kedvezőtlen kimenetel esetén az S-100B szint szignifikánsan magasabb volt, mint a kedvező kimenetelű esetekben. A szerzők arról számolnak be, hogy ha a 2. napon az S-100B értéke $>0,25 \mu\text{g/l}$, az a kedvezőtlen kimenetelt 100 %-ban előrejelzi.

Böttiger és munkatársai (6) 66 beteg vizsgálata során közvetlenül ROSC után, majd folyamatosan 7 napon keresztül S-100B vizsgálathoz vettek vért. Vizsgálták az agykárosodást a több mint 48 órát túlélő betegeknél. A szerzők kimutatták, hogy a 14 napon belüli fatális kimenetel tekintetében a 2 órás S-100B pozitív prediktív értéke 79%, negatív prediktív értéke 100% (6), ugyanezek a 24 órás mintavételből 87% illetve 100%.

Az S-100B szint idő szerinti változását a 2. ábra mutatja.



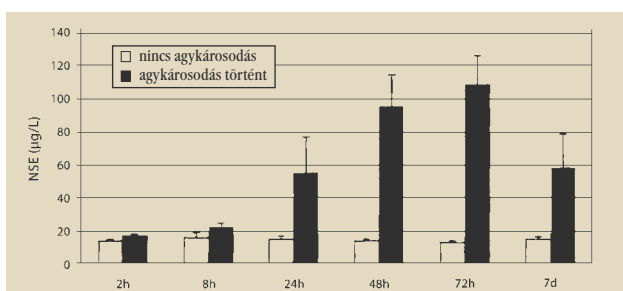
2. ábra: A szérumban S-100B időbeli változása szívmegállást követően. Az ábra agykárosodást nem szenvedett (n=9) és agysérült (n=12) betegek S-100B szintjét mutatja a cardiopulmonalis resuscitatio után különböző időpontokban levett szérumból. (* $P<0,05$)

Az NSE a CPR következményeinek előrejelzésében

Már régebben kimutatták, hogy szívmegállás után neuron-specifikus enoláz (NSE) szabadul fel és szintje jól korrelál a neurológiai sérülés klinikai tüneteivel. (7) Rosén és munkatársai (5) 66 beteg szérumban NSE szintjét vizsgálták a szívmegállást követően 3 napon keresztül. A betegeket 1 éven keresztül követték, feljegyezve a hosszú távú kimenetellel kapcsolatos paramétereket. Úgy találták, hogy a 3. napon mért NSE a GOS (Glasgow Outcome Scale) alapján megállapított, fatális kimenetelre vonatkozó pozitív prediktív értéke magas. 100% pozitív prediktív értéket figyeltek meg (a fatális kimenetel tekintetében) az összes vérvételi időpontban, amennyiben a cut-off-ot $>25 \mu\text{g/l}$ -nek vették.

Böttiger és munkatársai (6) 66 beteg vizsgálata során a több mint 48 órát túlélő betegek agykárosodását különböző technikákkal értékelték. 33 beteg NSE szintjét határozták meg a 2. óra és a 7. nap között. A szerzők szignifikáns különbséget állapítottak meg a neurológiai eltérést nem mutató és a dokumentáltan agysérülést szenvedett betegek 24 órás és 7. napon mért NSE szintjében.

Az NSE szint időbeli változását a 3. ábra mutatja.



3. ábra: A cardiopulmonalis resuscitatio követően különböző időpontokban vett szérumból NSE szintje agysérülést nem szenvedett (n=9) és dokumentáltan agysérült (n=10) betegeknél. ($P<0,05$ a 24 órás, 48 órás és a 72 órás minták esetén.)

Következtetés

Az S-100B a globális hypoxia utáni állapotfelmérés és kimenetel becslés hiteles és objektív paramétere.

Szív

A myocardialis infarctus (MI) ideális szérumban magas koncentrációban kell, hogy jelen legyen a myocardiumban, ugyanakkor az egyéb szövetekben és a szérumban nem fordul elő. Gyorsan kell, hogy megjelenjen a véráramban a szívizom sérülését követően, és egyértelmű összefüggésnek kell lennie a szívizom sérülés kiterjedése és a marker plazmaszintje között.

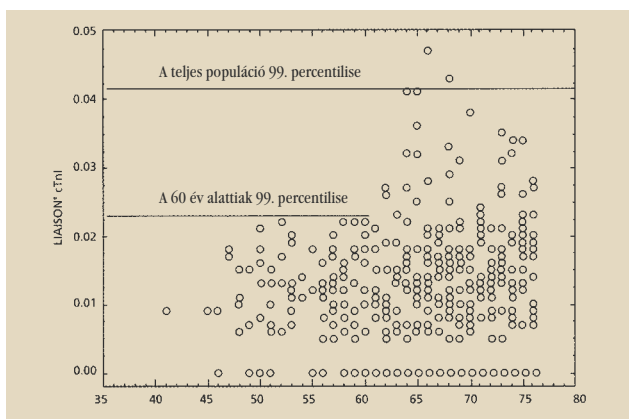


LIAISON® Troponin I - a Troponin I új generációja: nagyobb megbízhatóság az eredményekben

Jelenleg a kardiális troponinokat a szívizomsérülés kimutatásának standard módszereként használják. Az Európai Kardiológus Társaság (European Society of Cardiology, ESC) és az Amerikai Kardiológus Kollégium (American College of Cardiology, ACC) közös konszenzus dokumentumában azt nyilatkozta, hogy a kardiális troponin kóros értékének a referencia kontrollcsoport 99. percentiliséét meghaladó szintet kell tekinteni. (9,10). Az ESC/ACC egyben a 99. percentil elfogadható pontatlanságát is definiálta, mely szerint az nem haladhatja meg a 10%-ot. Ezt a feltételt jelenleg egyik assay sem tudja teljesíteni, de a LIAISON® Troponin I az egyik legérzékenyebb kereskedelemben kapható teszt, amely ezeket a követelményeket megközelíti.

A Troponin I szint "egészséges" egyénekben az életkorral emelkedik - lehetséges alkalmazás a rizikószint becsléshez:

- A LIAISON® Troponin I megbízhatóan detektálta az életkor és nem szerint válogatott egészséges referencia populáció 37%-át. (11)
- A 60 év feletti cTnI szintje szignifikánsan magasabbnak bizonyult az ennél fiatalabbakéhoz képest. (4. ábra)

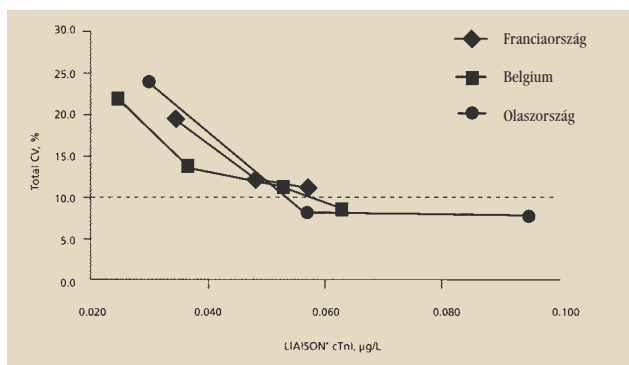


4. ábra: Osztályokba sorolt egészséges populáció (n=408) 99. percentilise. A 60 év feletti 99. percentilise (<0,041 ng/ml) szignifikánsan magasabb, mint a 60 év alattiaké (0,022 ng/ml).

LIAISON® Troponin I EVITA multicentrikus tanulmány

A LIAISON® Troponin I assay minőségét az IFCC CSMCD (Committee on Standardisation of Markers of Cardiac Damage) leírása szerint értékelték.

A 10% totál CV-vel mért koncentráció 0,06 ng/ml alatt volt. A 99. percentilis 600 véradó eredménye alapján 0,034 µg/l-nek bizonyult. (5. ábra)



5. ábra: A szigorú NCCLS, EPSA protokollt alkalmazva a 10% totál CV-vel mérhető koncentrációt mindhárom centrum egyértelműen 0,06 ng/ml alatti-nak találta.

Következtetések

Az IFCC CSMCD szigorú kritériumait alkalmazó multicentrikus tanulmány igazolta, hogy a LIAISON® Troponin I nagyon érzékeny, pontos, stabil és megbízható módszer

LIAISON® Myoglobin - az AMI korai kizárása



Minden kardiális marker egy rá jellemző időbeli diagnosztikus karakterisztika szerint emelkedik, elér egy csúcst, majd visszatér a normál szintre. A myoglobin előnye a korai diagnosztikus jelzés, mivel ez a marker emelkedik meg először a mellkasi fájdalom kezdete után. A myoglobin szint 2-3 órán belül, néha 30 perc alatt a kóros tartományban van. A csúcst 6-9 óra elteltével éri el. Normál értékre 24-36 órán belül tér vissza.

A magas myoglobin alátámasztja a szívinfarktus diagnózisát, mégsem bizonyító erejű. Egyidejű vázizom sérülés szintén emelkedést okozhat. A myoglobin inkább kizárja, mint megerősíti a diagnózist: ha öt óra múltán sem emelkedik meg a myoglobin értéke, a szívinfarktus valószínűtlen. Az első két-három óra alatti normál szint nem zárja ki az infarktust. A LIAISON® Myoglobin assay hatékony módszer, mivel a legszélesebb méréstartományal rendelkezik (0,5 - 4 000 ng/ml) és nincs "hook effektus" 20 000 ng/ml alatt.

LIAISON® CK-MB - reinfarktus diagnózisa és monitorozása

Acut myocardialis infarctus (AMI) esetén a plazma CK-MB tipikusan 4-6 órával a mellkasi fájdalom után kezd el emelkedni, a csúcst 4-6 órán belül éri el és az alapvonalra 24-48 órán belül tér vissza. Inkább a sorozat CK-MB meghatározás informatív, mint az egyszeri mérés: egy CK-MB meghatározás nem képes kétséget kizáróan bizonyítani vagy kizárni az AMI kialakulását, még akkor sem, ha a mintavétel a megfelelő időpontban történt. A magas szint vázizom sérülésre is utalhat.

A LIAISON® CK-MB tesztet az ACC által 1999-ben javasolt rekombináns referencia anyagra standardizálták.

Következtetések

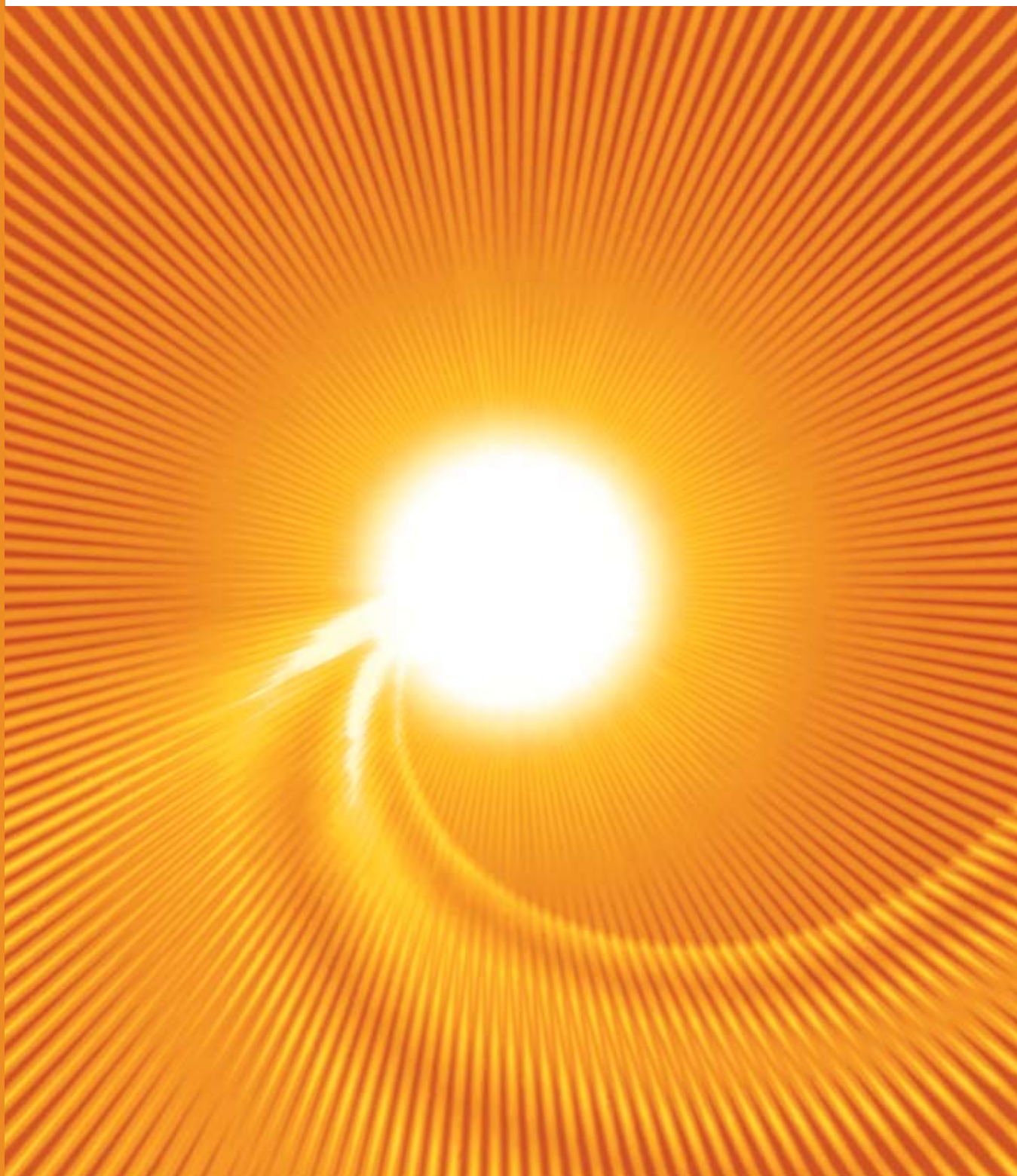
A LIAISON® Troponin I egyike a piacon kapható legmegbízhatóbb troponin teszteknek.

A LIAISON® Myoglobin és a LIAISON® CK-MB kiváló teljesítőképességű tesztek a jelenlegi szakmai elvárások szerint.

Szeepszis

PCT - az egyedüli paraméter, mely lényegesen megbízhatóbbá teszi a szeepszis klinikai diagnózist

Akut gyulladáshos tüneteket mutató, súlyosan beteg egyéneknel a szeepszist nehéz megkülönböztetni más, nem-fertőző állapotoktól, főleg betegségük kezdetén. A szeepszisnek nincsenek jellegzetes klinikai tünetei, viszont a szeepszises és nem szeepszises betegek kezelése és betegségük kimenetele jelentősen különbözhet. Ezért nagy szükség van olyan eszközre, mely segítségével a szisztémás gyulladáshos válasz szindróma (systematic inflammatory response syndrome, SIRS) és a szeepszis elkülöníthető. (13,14)





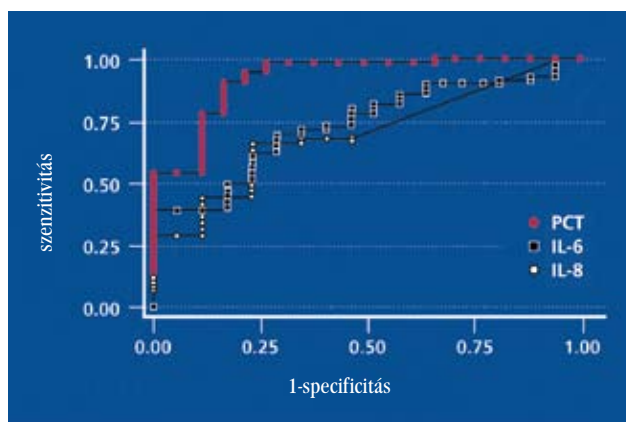
A PCT diagnosztikus teljesítőkéessége

A szepszis legújabb biomarkerei közül a Procalcitonin (PCT) a legmegbízhatóbb. (13,14) A PCT szint gyorsan (6 - 12 órán belül) megemelkedik egy szisztémás következményekkel járó infektív behatás után. Mivel a betegség kimenetele jelentősen javítható, amennyiben a megfelelő kezelést korán kezdik, PCT mérés javasolt minden szepszisre és szisztémás gyulladásos válasz szindrómára gyanús betegnél, hogy a diagnózis korán és megbízhatóan felállítható legyen. (15)

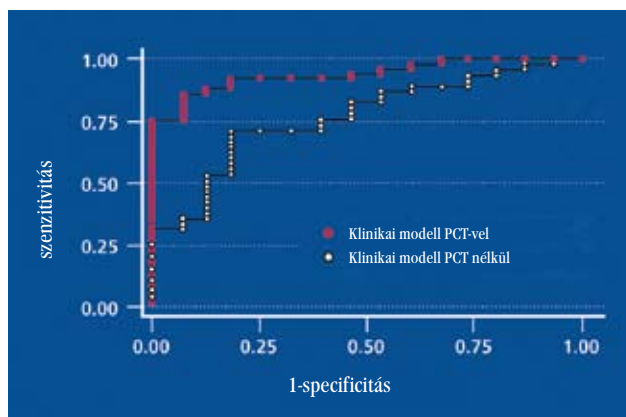
A PCT nem reagál a lokalizálódott bakteriális fertőzésekre, a krónikus gyulladással járó megbetegedésekre vagy az autoimmun folyamatokra, így alkalmas hogy különbséget tegyen ezen állapotok és a szepszis között. Beigazolódott, hogy a PCT a legjobb marker a szepszis és a nem infektív eredetű szisztémás gyulladásos válasz szindróma elkülönítésére (6. ábra). A PCT bizonyult az egyedüli olyan paraméternek, mely jelentősen hozzájárul a szepszis klinikai diagnózisához (7. ábra). (15)

A kezelés monitorozása és ellenőrzése

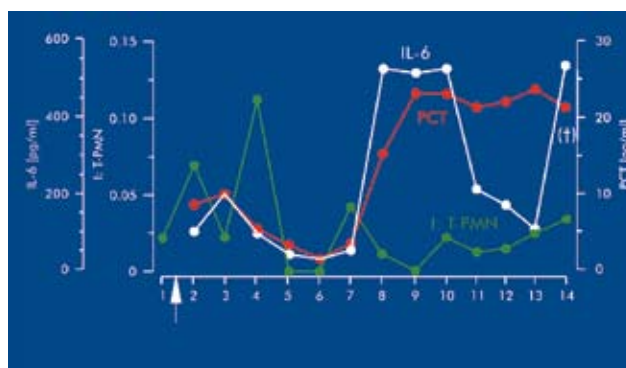
A PCT értékek változása szepszis és szeptikus shock alatt a fokozódó és csökkenő immunreakciót tükrözi. Amint a szeptikus infektív megszűnik, a PCT szint visszatér a normál tartományba. Következésképpen a PCT használható az életet fenyegető szeptikus fertőzések lefolyásának monitorozására és prognosztizálására, továbbá a terápiás beavatkozások hatásosabb ellenőrzésére. (8. ábra) (16)



6. ábra



7. ábra

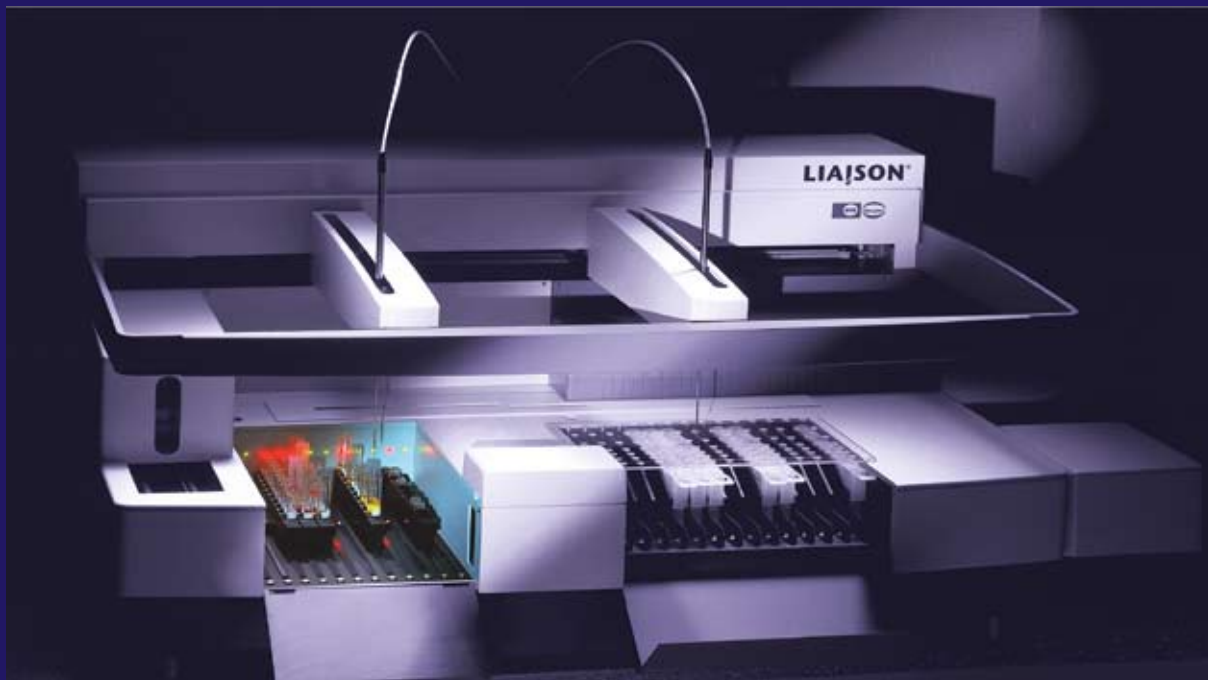


8. ábra: 65 éves férfibeteg a szigmbél diverticulitisének perforációja után. Az ábra a PCT plazma koncentráció és a betegség klinikai lefolyása közötti korrelációt mutatja. (I.T-PMN= az éretlen neutrophyl granulocyták aránya az összfehérvérsejt számhoz viszonyítva)

Következtetések

A PCT a szisztémás bakteriális fertőzések és a szepszis korai diagnózisának biokémiai markere. Alkalmazása:

- A súlyosság és a prognózis megítélése
- Differenciáldiagnózis
- Az intenzív terápiás őrzőben ápol, nagy rizikójú betegek fertőző betegségének monitorozása
- Kezelésmonitorozás



Irodalom

- 1) Ingebrigtsen T. and Romner B.
J Trauma 2002; 52,798-808
- 2) Raabe A *et.al.*
Restor Neurol Neurosci. 2003; 21,159-169
- 3) Raabe A *et.al.*
Neurosurgery 1999; 45,477-483
- 4) Ingebrigtsen T *et.al.*
Brain Inj. 2000; 14,1047-1055
- 5) Rosén H *et.al.*
Resuscitation 2001; 49,183-191
- 6) Böttiger B.W *et.al.*
Circulation 2001; 103,2694-2698
- 7) Roine R.O *et.al.*
Arch Neurol. 1989; 46,753-756
- 8) Synder-Ramos S.A and Böttiger B.W
Restorative Neurology and Neuroscience 2003;
21,123-139
- 9) European Heart Journal 2002; 23,1809-1840
- 10) Alpert JS *et.al.*
J Am Coll Cardiol. 2000; 36,959-969
- 11) Venge, P *et.al.*
Clin Chem. 2003; 49,880-886
- 12) Liaison® Troponin I EVITA Multi-centre Trial.
Submitted.
- 13) Brunkhorst FM *et.al.*
Crit. Care. Med. 1999; 27,2172-2176
- 14) Meisner M.Thiem Stuttgart New York 2000
ISBN: 3-13-105503-0
- 15) Harbarth S. *et.al.*
Am J Respir Crit Care Med 2001; 164,396-402
- 16) Gramm HJ *et.al.*
Clin Intens Care 1995;6 suppl. 2:71

LIAISON®

termékek intenzív osztályok részére

Központi idegrendszer (CNS):
LIAISON® Sangtec®100 - 314.701
LIAISON®NSE - 314.561
LIAISON®GFAP*

Szív:
LIAISON® Troponin I - 315.101
LIAISON® Myoglobin - 315.301
LIAISON® CK-MB - 315.201

Szepsz:
LIAISON® BIAHMS® PCT® - 318.101

Transzplantáció:
LIAISON® Cyclosporin*

*Fejlesztés alatt



Laborexpert Kft.
2049 Diósd, Álmos fejedelem utca 27.
Tel: (06-1) 424-0960
Fax: (06-1) 226-2064
www.laborexpert.hu
e-mail: info@laborexpert.hu