

Sangtec 100

– Új biokémiai marker
az agysejtek sérülésének
diagnosztizálására
és monitorozására.

DiaSorin

Sangtec 100

Új biokémiai marker az agysejtek sérülésének
diagnosztizálására és monitorozására.

Szerző: Andreas Raabe, M.D., PhD.
Idegsebészeti Osztály, Neurocentrum
Johann Wolfgang Goethe Egyetem
Frankfurt am Main, Németország

Magyar változat: Laborexpert Kft.
1116 Budapest,
Kardhegy u. 22.
2004.

Sangtec 100

Új biokémiai marker
az agysejtek sérülésének
diagnosztizálására és monitorozására.

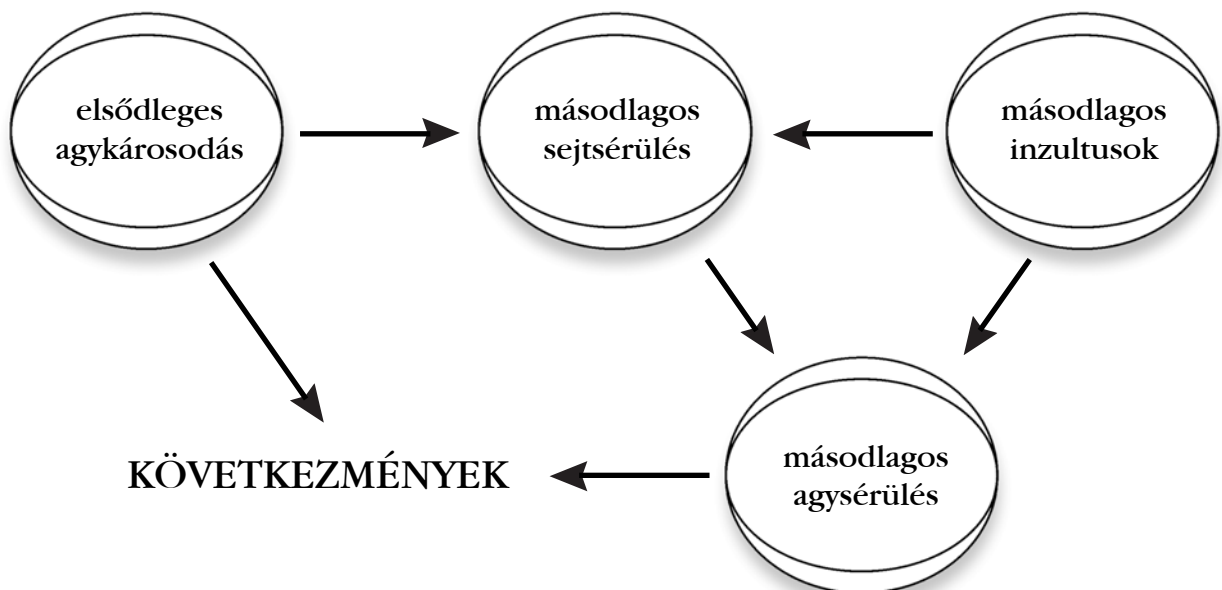
Tartalom

1 Bevezetés	4
1.1 Az agysérülés biokémiai markerei	5
1.2 Az S-100B protein	5
2 Az S-100B protein biokémiája és funkcionális szerepe	5
2.1 Az S-100B protein biokémiája	6
2.2 Az S-100B protein funkcionális szerepe	8
3 A szérum S-100B protein meghatározások klinikai eredményei	10
3.1. Súlyos fejsérülés	10
3.1.1 Elsődleges sérülés	10
3.1.2 Másodlagos agysejt károsodás	10
3.2 Enyhe fejsérülés	13
3.3 Cerebralis hypoxia	14
3.4 Stroke	16
3.5 Subarachnoidalis haemorrhagia	16
4 Sangtec 100 alkalmazása az intenzív ellátásban részesülő betegek neurológiai diagnosztikájában és monitorozásában	19
4.1 Az intenzív ellátásban részesülő betegek neurológiai kórismézésének és monitorozásának problémája	19
4.2 Az intenzív osztályon kezelt betegek szérum S-100B protein meghatározásának diagnosztikai értéke	20
4.3 Esettanulmányok	22
4.3.1 Súlyos agysérülés 1. eset	22
4.3.2 Súlyos agysérülés 2. eset	23
4.3.3 Subarachnoidalis haemorrhagia 1. eset	24
4.3.4 Subarachnoidalis haemorrhagia 2. eset	25
4.3.5 SIRS és encephalitis	26
5. Irodalom	27

1 | Bevezetés

Jól ismert, hogy az agysejtek károsodása nemcsak az elsődleges neurológiai sérülés (koponyasérülés, stroke, globális cerebrális hypoxia) pillanatában következik be. A másodlagos behatások, - mint az arteriális hipotenzió, az intracraniális nyomás növekedése, a cerebrális perfúziós nyomás csökkenése, hypoxia, hyperglykaemia vagy láz, -szintén kedvezőtlenül hatnak a neurológiai állapot alakulására. Ráadásul az elsődleges sérülés után egy sejtszintű patofiziológiai kaszkád indul be, mely következményes másodlagos agysejt halálhoz vezethet [1. ábra]. Annak ellenére, hogy a cerebrális monitorozásban jelentős fejlődés volt látható, a jelenleg rendelkezésünkre álló diagnosztikai eszközökkel még mindig bonyolult feladat meghatározni az

elsődleges sérülés kiterjedését, monitorozni a másodlagos változásokat és a neurológiai következményeket [1. táblázat]. A biokémiai prognosztikai markerek (mint a kreatinin veseelégtelenségben, a troponin miokardiális infarktusnál vagy a lipáz pancreatitis esetében) sok szervi betegség diagnózisának nélkülözhetetlen elemei. A markerek relatíve specifikusak a sejtekre vagy egy szervrendszer funkciójára, és alapvető információt nyújtanak a diagnózishoz a betegség súlyosságáról és lefolyásáról, a kezelés hatásáról és a betegség prognózisáról. Az utóbbi években a kutatók és a klinikusok az agysejt károsodás specifikus markereire összpontosítanak, hogy hatékonyabbá tegyék az akut neurológiai sérülések diagnosztikáját és monitorozását.



1. ábra Az agysérülés (trauma, ischemiás stroke, haemorrhagiás stroke, cerebrális hypoxia stb.) utáni neurológiai következményeket befolyásoló tényezők

Az agyfunkció klinikai vizsgálata

Neurológiai vizsgálat, az öntudat foka, motoros válasz, pupilla reakciók

Képalkotó eljárások

CT, MRI

Elektrofiziológiai módszerek

Kiváltott potenciál (SEP, BAEP), elektroencefalográfia

Haemodinamikai monitorozás

Artériás vérnyomás, intracranialis nyomás, cerebrális perfúziós nyomás

Fejlett invazív neuromonitorozás

A szöveti oxigenizáció fokális monitorozása, mikrodiálízis

1.1 | Az agysérülés biokémiai markerei

A laktát-dehidrogenázt, a kreatinin kináz BB izoenzimjét, és a neuron specifikus enolázt vizsgálták, mint az agysérülés potenciális biokémiai markereit.

Jóllehet ezek mindegyike tükrözheti az agysejtek sérülését, de specificitásuk és/vagy szenzitivitásuk nem kielégítő, ezért ezeknek a markereknek a klinikai rutinban történő alkalmazása behatárolt. Egyéb markerek, mint a gliális fibrilláris savas protein (GFAP) vagy neurofilamentum proteinek csak a CSF-ből mérhetők, így rutinszerű vagy sürgősségi alkalmazásuk szintén limitált.

1.2 | Az S-100B protein

Az S-100B protein szinte valamennyi kritériumnak megfelel, melyet agysérülés esetén egy ideális biokémiai marker-től elvárhatunk. Erősen specifikus a glia

sejtekre (astrocytákra), és agykárosodás esetén kiváló szenzitivitást mutat. Az S-100B szérumból és CSF-ből egyaránt meghatározható.

Enyhe fejsérüléseknél például emelkedett szérum értékek találhatóak akkor is, amikor a komputer tomográf normál képet mutat. A rövid felezési idő, mely kevesebb, mint 1 óra, lehetővé teszi a másodlagos neurológiai sérülések időbeli lefolyásának követését. Kor- és nem-függése nem számottevő.

Számos klinikai tanulmány kimutatta, hogy a magas S-100B értékek összefüggésben vannak az elsődleges sérülés kiterjedésével, a másodlagos agykárosodás kialakulásával és kedvezőtlen prognózissal utalnak [1; 4; 8; 9; 11; 12; 15; 16; 19; 20; 22; 24; 25; 29; 30; 32; 33; 34; 38-40; 41; 44; 46; 56; 58-60]. A vér alkoholszintje, akut alkoholos intoxikáció az S-100B szérumkoncentrációját nem befolyásolja [5; 6].

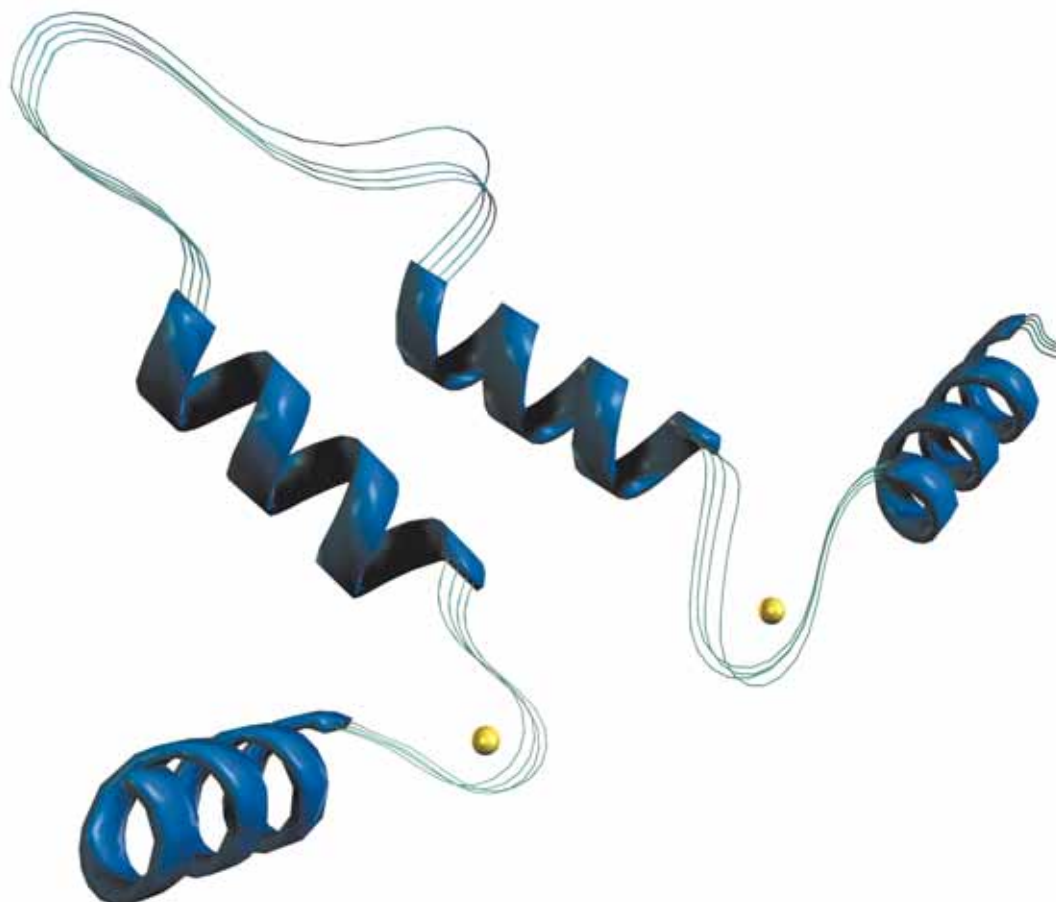
2 | Az S-100B protein biokémiája és funkcionális szerepe

2.1 | Az S-100B protein biokémiája

Az S-100B protein egy multigénikus, alacsony molekulásúlyú (9-13kDa), Ca^{2+} -kötő, EF-hand-típusú fehérjecs-aláadhoz (S100 proteinek) tartozik. A család első tagját 1965-ben azonosították, és S-100-nak nevezték el, mivel 100%-os telített ammónium-szulfát oldatban oldódott. Az S-100-at marhaagyból izolálták és agy-specifikusnak írták le.

Később kimutatták, hogy a marhaagy S-100 két különböző, de rokon proteinnél áll: S-100B és S-100A1 [26; 28].

Eddig 19 különböző S-100 proteint azonosítottak, melyek aminosav szekvenciája eltérő mértékben (26-65%) homológiát mutat és fő jellemzősége a két különböző Ca^{2+} -kötő domén, melyet egységesen EF-hands-nek írtak le [14] (2. ábra).



2. ábra Két Ca^{2+} - iont kötő S-100B monomer

1995-ben, amikor az S-100 család 9 tagjának (S-100A1 - S-100A9) kromoszómális lokalizációját azonosították a humán 1 kromoszóma hosszú karján (1q21), új nomenklaturát és szimbólumokat vezettek be az S-100 kalcium-kötő proteinekre. Ennek megfelelően azt a proteint, melyre korábban S-100 alpha névvel hivatkoztak (S-100 α), most S-100 kalcium-kötő protein A1-nek (S-100A1) hívják [50]. Ezt a nomenklaturát javasolták azokra a proteinekre is, melyek nem az 1. kromoszómára lokalizálódnak:

- 1) S-100B (korábban S-100beta) a 21. kromoszómán és
- 2) S-100P a 4. kromoszómán

Az S-100 proteinek szöveti és sejtszintű eloszlása specifikus mintázatot mutat. Az S-100B legnagyobb mennyiségben a centrális és perifériális idegrendszer glia sejtjeiben (elsősorban az astrocytáknak és a Schwann-sejtekben) fordul elő, de expresszálódik a melanocytáknak, az adipocytáknak és a chondrocytáknak is [11; 13].

2.2 | Az S-100B protein funkcionális szerepe

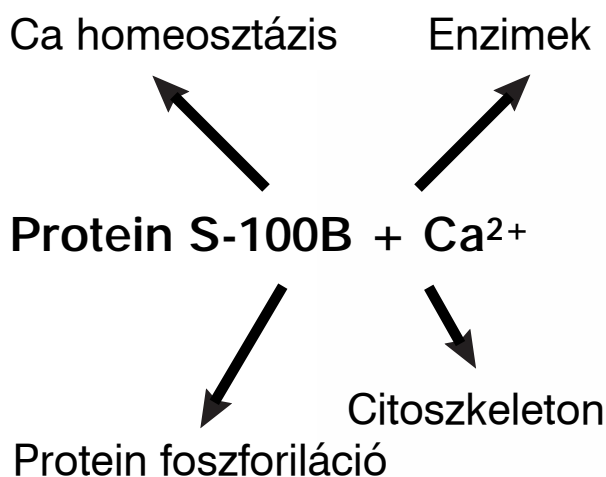
A sejteken belül, a legtöbb S-100 proteinhez hasonlóan, az S-100B homodimer alakban van jelen (S-100BB, szinonimája: S-100B2), de megtalálható az S-100A1-el kapcsolódó heterodimer formája is (S-100A1/S-100B) [33; 35]. Az S-100B proteinek jelentős mennyisége sejtmembránokhoz is kötődik.

Intracellulárisan az S-100B részt vesz a szignál-transzdukcióban a fehérje foszforiláció gátlásán valamint az enzim aktivitás és a Ca-homeosztázis regulációján keresztül [49; 57; 61] (3. ábra), továbbá

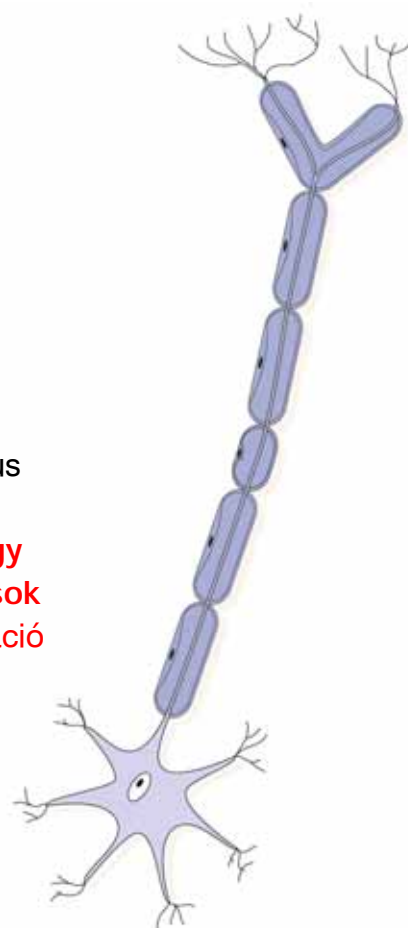
az S-100B funkcionálisan érintett a sejt morfológiájának regulációjában, annak citoplazmatikus citoszkeleton elemeivel történő interakciója útján.

Az S-100B extracelluláris funkciókkal is rendelkezik, ezért aktívan szekretálódik [51; 54].

A szekréció mechanizmusa nem ismert, azonban sejt kultúrában az astrocytáknban az S-100B felszabadulása már néhány perccel a receptor stimuláció után megfigyelhető, amely akár 10 órán keresztül fennmarad [10].



Szekréció
ismeretlen
mechanizmus
útján
**Trofikus vagy
toxikus hatások**
iNOS* stimuláció



*iNOS: inducible isoform of nitric oxide synthase

3. ábra Az S-100B protein intracelluláris és extracelluláris hatásainak sematikus ábrázolása

A gliasejtek által szekretált S-100B koncentrációjától függően trofikus és toxikus hatásokat fejthet ki. Nanomoláris koncentrációs tartományban az S-100B-nek neurotrofikus hatása van, pl. stimulálja a neuronok növekedését [31], fokozza a neuronok túlélését fejlődésük során [53] és sérülésük után [2; 3], másrészt magasabb ($\mu\text{mol/l}$) koncentrációban káros hatást fejthet ki az apoptotikus neuronális sejthalál indukcióján keresztül [21]. Másik jele annak, hogy a magasabb koncentrációjú S-100B toxikus hatású, az a megfigyelés, hogy Down- szindrómás és Alzheimer- kóros betegek agya az S-100B-t emelkedett koncentrációban tartalmazza [18], továbbá Down-kóros betegekben szignifikáns korreláció figyelhető meg az astrocyták által expresszált S-100B és a β -amyloid plaque-ok denzitása között [48].

Alzheimer-kóros betegekben is jellegzetes kapcsolat észlelhető az aktivált, S100B-t overexpresszáló astrocyták és a plaque- típusok között [36].

Azt a lehetőséget, hogy az astrocyták az S-100B fokozott felszabadításával válaszolnak az agyat ért sérülésre, alátámasztja az a megfigyelés, hogy az S-100B szérumszint emelkedik fejsérülés, szív-megállás, stroke és különböző egyéb betegségek után [12].

Feltehető, hogy ezekben az esetekben az

extracelluláris S-100B akkumuláció nemcsak az aktivált astrocytákból történő fokozott felszabadulás eredménye, hanem az astrocyták pusztulásának következménye is.

A klinikai tanulmányok szerint agysérülést követően rögtön emelkedik a szérumszint, ami az agyi S-100B azonnali vérbejutására utal [24] [Woertgen és munkatársai J Neurotrauma, nyomdában].

Jelenleg még nem teljesen tisztázott, hogy vajon az S-100B alacsony molekula súlya miatt könnyen átjut a vér-agy gáton (ebben az esetben agy-vér gátnak kellene nevezni), vagy először a vér-agy gátnak át kell szakadnia vagy meg kell sérülnie mielőtt az S-100B kijut az agyi kompartmentből a vérbe. Egy másik lehetősége az S-100B vérbejutásának az intracranialis vénás sinusokon keresztül a likvorral együtt történő felszívódás. Ehhez a folyamathoz legalább 2-4 órára lenne szükség, az S-100B szint mérhető, szignifikáns növekedésének eléréséig [43]. Az S-100B transzportjának ezen formája mégis szerepet játszhat, amikor - mint az számos klinikai eset kapcsán megfigyelhető - az S-100B felszabadulás időben elnyúlik.

További tanulmányok szükségesek az S-100B protein felszabadulási mechanizmusának pontos tisztázásához.

3 | A szérum S-100B mérések klinikai eredményei

3.1 | Súlyos fejsérülés

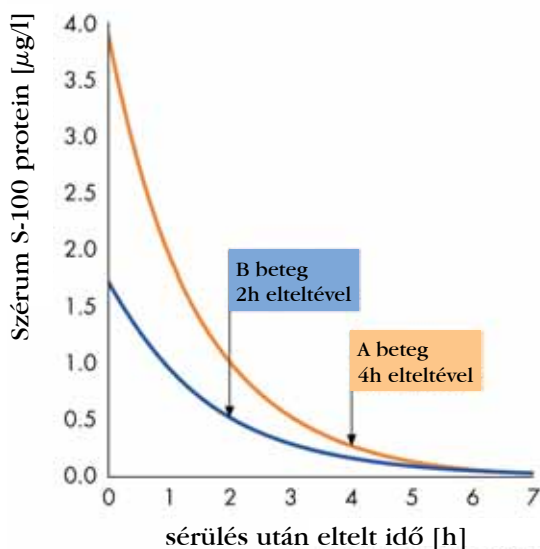
3.1.1 Elsődleges sérülés

Súlyos fejsérülés esetén az S-100B protein nemcsak az elsődleges sérülés pillanatában szabadul fel, a felszabadulás időbeli lefolyása feltehetőleg a következőkből tevődik össze:

- 1) az astroglialis sejtek, a vér-agy gát átmeneti vagy tartós sérülése az elsődleges behatás pillanatában és
- 2) a traumatikus agysérülést követő napokban az S-100 felszabadulását eredményező másodlagos agysejt károsodás [40].

Ez az oka, hogy azonnal magas koncentráció mérhető a sérülés után [47]. A kezdetben magas S-100B érték erősen korrelál az elsődleges trauma súlyosságával és így a várható következményekkel. Az S-100B értékek szignifikánsan korreláltak a Glasgow Coma Scale pontokkal és a sérülés súlyosságának neuroradiológiai

tüneteivel (contusio kiterjedése, akut subduralis haematoma, traumatikus subarachnoidalis haemorrhagia jelenléte) [19; 37; 38; 40-42; 46; 58; 59]. Az S-100B felezési ideje rövid a szérumban, ezért közvetlenül a trauma utáni koncentrációváltozások fő jellemzője az exponenciális csökkenés. A sérülés idejének pontos ismerete ezért elengedhetetlen a helyes értékeléshez és a kimenetel várható előrejelzéséhez. További vizsgálatokat kell végezni a súlyosság pontosabb becsléséhez és a kimenetel előrejelzéséhez szükséges prognosztikai és időfüggő értékű küszöb megállapításához (4. ábra). Mivel az S-100B - bár alacsony koncentrációban - a zsírszövetben és a chondrocytáknak is megtalálható, politraumatizált betegek esetén az emelkedett szérum érték extracranialis forrásból is származhat.

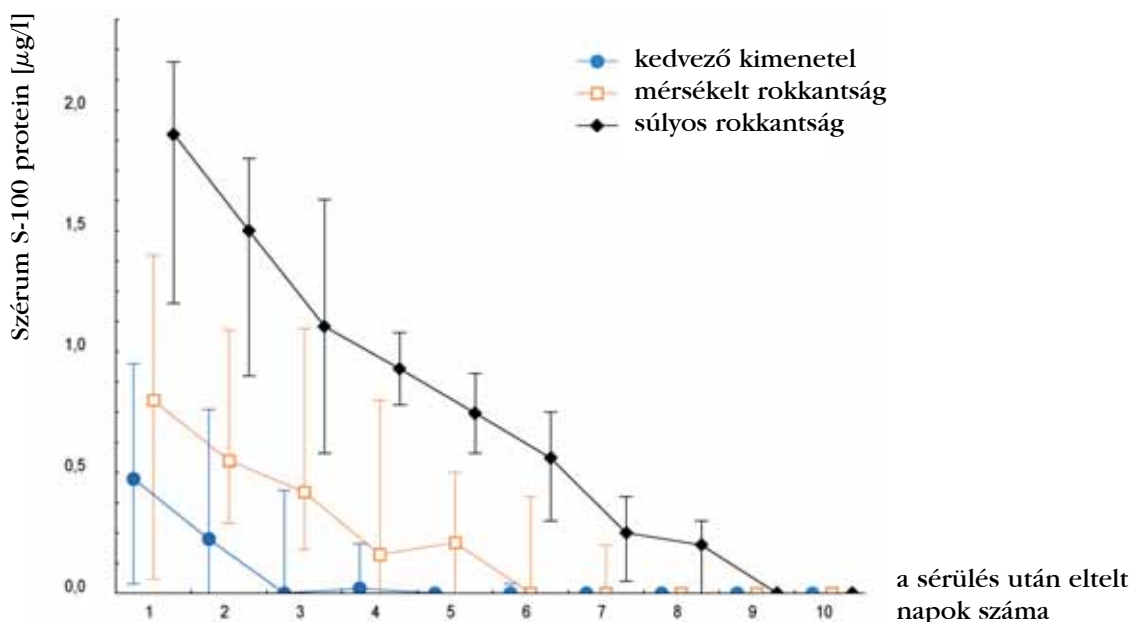


4. ábra A vonalgrafikon az időtényező befolyását mutatja (< 1h felezési idő miatt) az elsődleges, fejsérülés utáni agykárosodás súlyosságának becslésére. Az A betegnél, aki sokkal súlyosabb sérülést kapott, az S-100B-t 4 órával a sérülés után mérték. B beteg egy kisebb fejtraumát szenvedett, de az S-100B-t 2 órával a sérülés után mérték. A mérés időpontjában az S-100B szérumszintje magasabb volt a B beteg esetében, akit kevésbé súlyos trauma ért.

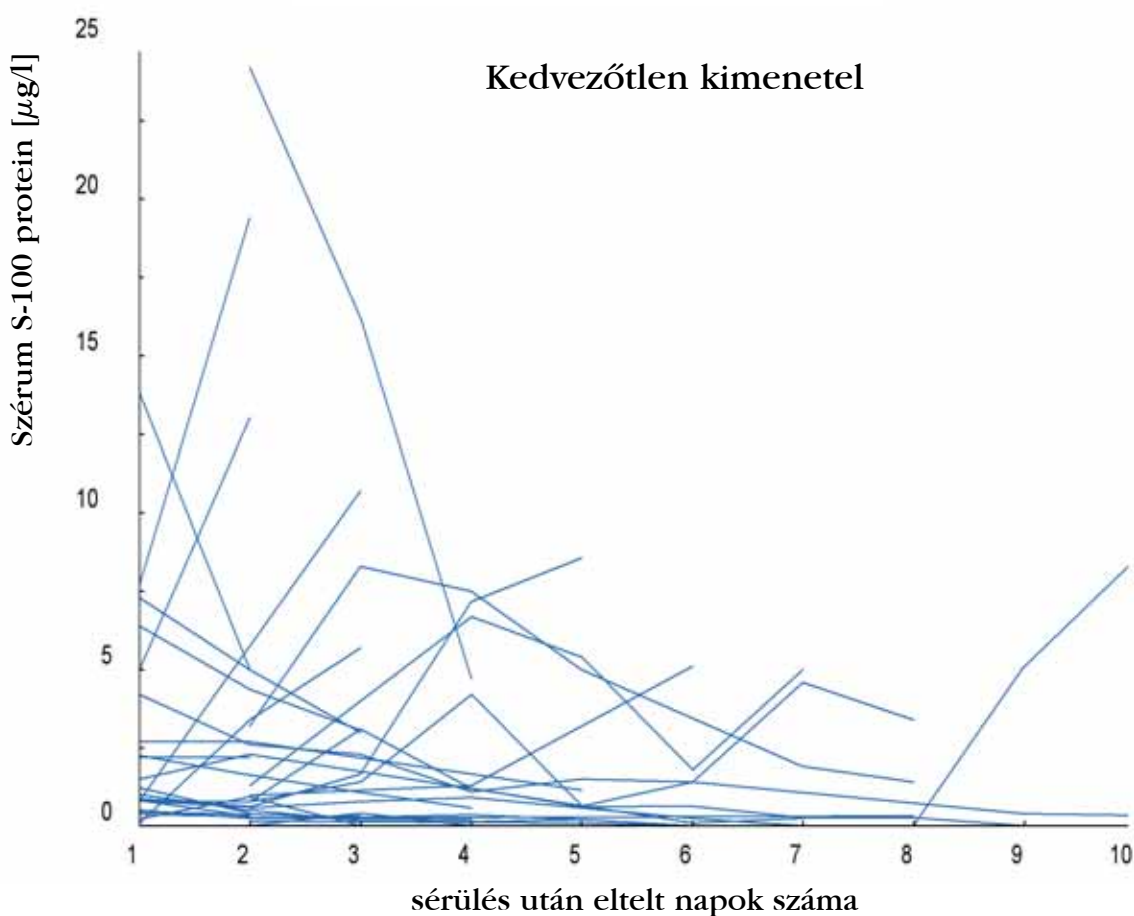
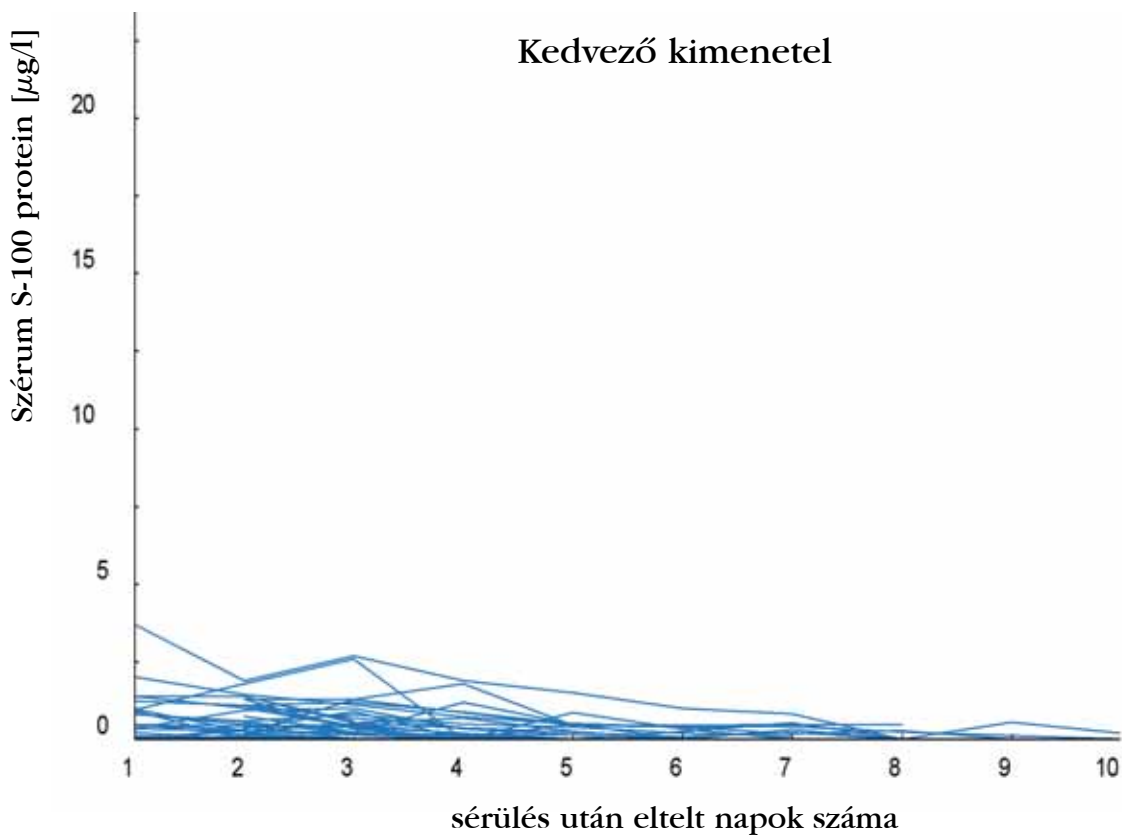
3.1.2 Másodlagos agysejt károsodás

Ismert, hogy a másodlagos agysejt károsodás jelentősen befolyásolja a betegség kimenetelét (1. ábra). A megelőzés és a másodlagos (arteriális hypotensio, intracranialis nyomásnövekedés, hypoxia, hyperglycaemia, láz okozta) károsodások radikális kezelése jelenti a súlyos fejsérülések jelenkori terápiájának alapját. Ezen szisztémás hatások mellett létezik egy patofiziológiai kaszkád rendszer, mely sejtszinten aktiválódik, és másodlagos agysejt pusztuláshoz vezet. Az S-100B mérésével ez a másodlagos agysejt veszteség jelezhető [40; 42]. Mint azt az 5. ábra mutatja, a kimeneteltől függően az S-100B szintek 3-9 napon át emelkedettek maradnak. Tekintettel az 1 óránál kisebb felezési időre, ez a grafikon azt mutatja, hogy az S-100B elsődleges behatás utáni folyamatos felszabadulása a kialakulóban lévő másodlagos sejtkárosodást jelzi.

A súlyos kimenetelű esetek kb. 50%-ában a szérumban S-100B nagyfokú másodlagos emelkedést mutatott. A 6. ábra ennek a másodlagos emelkedésnek a prognosztikai értékét egyértelműen alátámasztja. Azok a tanulmányok, melyekben cut-off értéket számoltak, azt igazolják, hogy a 2.0-2.5 $\mu\text{g/l}$ -nél magasabb csúcserték nagy specificitással (>90%) és magas pozitív prediktív értékkel (>80%) jelzi a kedvezőtlen kimenetelt [40; 59]. A 6. ábra azt is demonstrálja, hogy folyamatos S-100B monitorozás szükséges intenzív osztályon történő kezelés során, az egyszeri mérésnek csak limitált diagnosztikai értéke van. Fejsérüléssel betegek végzett gyógyszerki próbálás során az elsődleges sérülés és a másodlagosan kialakuló agysejt károsodás biokémiai markerekkel történő becslése segíthet a szurrogátum végpont megállapításában.



5. ábra A whisker görbe az S-100B értékek átlag adatait mutatja kedvező kimenetelű, mérsékelt rokkantsággal és súlyos rokkantsággal járó esetekben (medián +/- interkvartilis tartomány).



5. ábra A vonalgrafikon a szérum S-100B felszabadulási mintázatát mutatja súlyos fejsérülés után, kedvező kimenetelű esetekben (jó kimenetel vagy enyhe károsodás) és súlyos kimenetel esetén (súlyos rokkantság, tartós vegetatív állapot vagy halál).

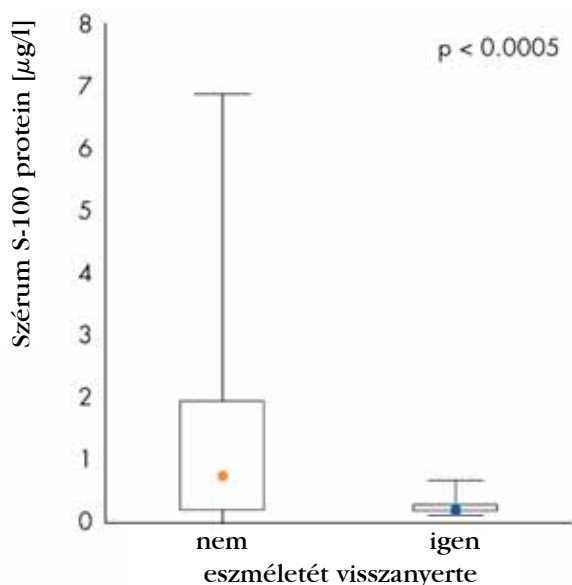
3.2 | Enyhe fejsérülés

Az S-100B a kisebb fejtraumák utáni agysérülés szenzitív markere. A tipikus felszabadulási mintázat: kezdetben magas érték, majd azt követően exponenciális csökkenés, ahogy az az 1 óránál rövidebb felezési időből következik. Egy 50 beteget vizsgáló kísérleti tanulmányban a magas szérum értékeket ($>0.5 \mu\text{g/l}$) összefüggésbe tudták hozni az agyrázkódás utáni szindróma (PCS) és a károsodott neuropszichológiai funkciók gyakoribb előfordulásával [22; 23]. Enyhe fejsérülést követően a betegek 20-40%-ában találtak emelkedett S-100B szintet, attól függően, hogy milyen érzékenységgű tesztet használtak és mennyi idő telt el a sérülés után.[22; 23; 25; 55]. Amikor a trauma után 1 órán belül mérték, az S-100B szinte valamennyi betegnél, akinél neuroradiológiai diagnosztikával (CT) látható lézió volt, magas értéket mutatott ($>0.15 \mu\text{g/l}$). A normál CT-vel ren-

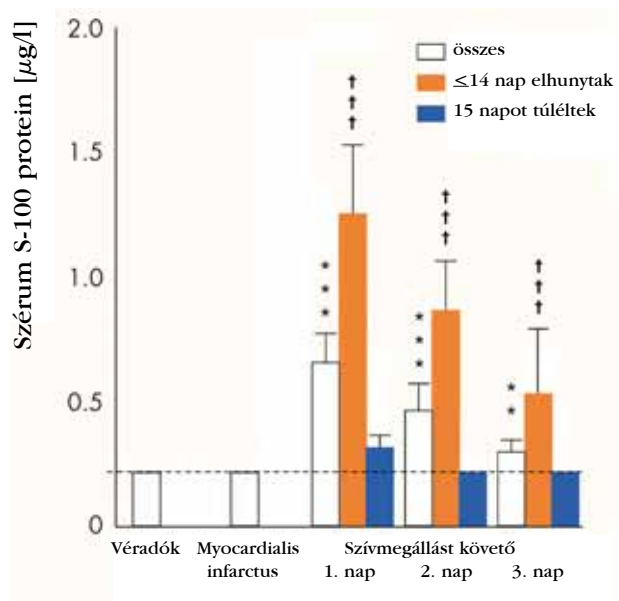
delkező betegekkel foglalkozó tanulmányokban szignifikáns összefüggést észleltek a detektálási határ feletti S-100B szintek aránya és a sérülést követő MRI felvételen kimutatható contusio között. Egy nagy skandináv tanulmányban, melyet olyan 182 betegen végeztek, akiknél a GCS score 13-15 között volt, a mérési határ alatti S-100B értékek az esetek 99%-ában előre jelezték a normál CT eredményt. A szerzők egy trendet is megfigyeltek: a PCS gyakoribb volt a kóros szérum S-100B szintet mutató betegek között [24]. Enyhe fejsérülésnél (traumánál) az S-100B meghatározásban rejlő diagnosztikai lehetőség, hogy a választott cut-off ponttól függően vagy objektíven kimutatja a CT-vel nem látható, de a beteg szempontjából fontos, folyamatosan panaszokat (PCS-t) okozó agysejt károsodást (sérülést), vagy kizárja a potenciálisan életet veszélyeztető agysejt károsodást [6; 7; 22-24].

3.3 | Cerebralis hypoxia

A szívmegállás, fulladás vagy az akut légúti elzáródás miatt kialakuló globális cerebralis hypoxia kimenetelének korai prognózisa jelentős etikai és gazdasági következményekkel járó klinikai probléma maradt. Eltekintve a kiváltott potenciál monitorozás és a CT vagy MRI vizsgálatok eredményeitől, további információkra van szükség a szívmegállásból újraélesztett betegek ellátásában. Globális cerebralis hypoxia vagy ischaemia után a legfontosabb kérdések egyike, hogy vajon a beteg visszanyeri-e az eszméletét. Martens és munkatársai 64 eszméletlen beteget vizsgáltak eszméletük visszanyeréséig, vagy halálukig, vagy a vegetatív állapot beálltáig [32]. A 24 órával a cerebralis hypoxia után mért $0.7 \mu\text{g/l}$ -nél magasabb S-100B szérumszint koncentráció független és megbízható jele volt annak, hogy a beteg nem nyeri vissza eszméletét. A pozitív prediktív érték (PPV) 95%-nak, a specificitás 96%-nak adódott (7. ábra). Egy másik tanulmányban Rosen és munkatársai úgy találták, hogy amikor a spontán keringés visszaállítása utáni 2. ($35 \pm 1\text{h}$) vagy a 3. ($60 \pm 1.2\text{h}$) napon levett mintában emelkedett S-100B (0.20 g/l feletti) koncentrációt mértek, az 100% pozitív prediktív értékkel jelezte a kedvezőtlen kimenetelt [45]. Ezen a 66 beteg vizsgálata során kapott, valamint Boettiger és munkatársai másik 66 betegen szívmegállás után észlelt eredményei azt sugallják, hogy az S-100B átmenetileg emelkedik és legmagasabb szintjét az első 24 órában éri el. Rövid ideig fennálló anoxiát követően észlelt kóros érték 24 órán belül visszatér a normál szintre, ami a rövid szérumszint felezési idő ismeretében érthető. Az elkövetkező napokban megfigyelt kóros vagy ráadásul emelkedő érték fontos prognosztikai jel, mivel kialakulóban levő vagy állandósult súlyos agysérülésre utal [8; 45] (8., 9. ábra). Így globális hypoxiát követően az S-100B meghatározás segít az eset súlyosságának és kimenetelének pontos és objektív megítélésében.



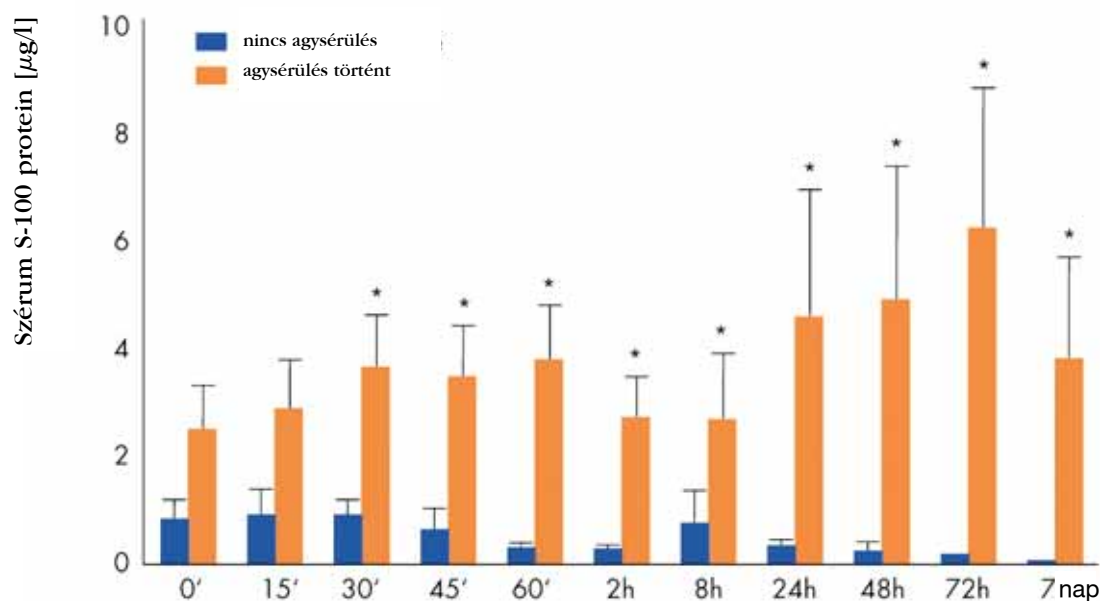
7. ábra A doboz grafikon a szérumszint S-100B 24 órával a globális cerebralis hypoxia után mért mediánját, interkvartil tartományát és 5-95%-os percentilisét mutatja (a [32]-nek megfelelően módosítva).



8. ábra A szívmegállás utáni 1., 2. és 3. napon mért szérums-100B szint valamennyi betegnél emelkedett a véradókhöz viszonyítva

(*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$; Mann-Whitney U-teszt). Azoknál a myocardialis infarctuson átesett betegeknél, akiknél neurológiai kórjeleket nem észleltek, az S-100B értékek a véradókéhoz hasonlóak voltak.

A 14 napon belül elhunyt betegek esetén az 1., 2. és 3. napon mért S-100B szint magasabb volt a túlélő csoport S-100B koncentrációihoz képest (††† $p < 0.001$; Mann-Whitney U-teszt). Az oszlopok tetején a + S.E. értékek lettek feltüntetve. A szaggatott vonal a teszt kimutathatósági határát jelzi [45].



9. ábra Globális cerebrális hypoxia után különböző időpontokban mért szérums-100B szintek, agysérülés mentes és az újraélesztést követő 48 - 96 óra között végzett CT-vel, neurológiai vagy elektrofiziológiai vizsgálattal bizonyítottan agysérülést szenvedett betegekben (a [8]-nak megfelelően módosítva) * $p < 0.05$ vs. nincs agysérülés.

3.4 | Stroke

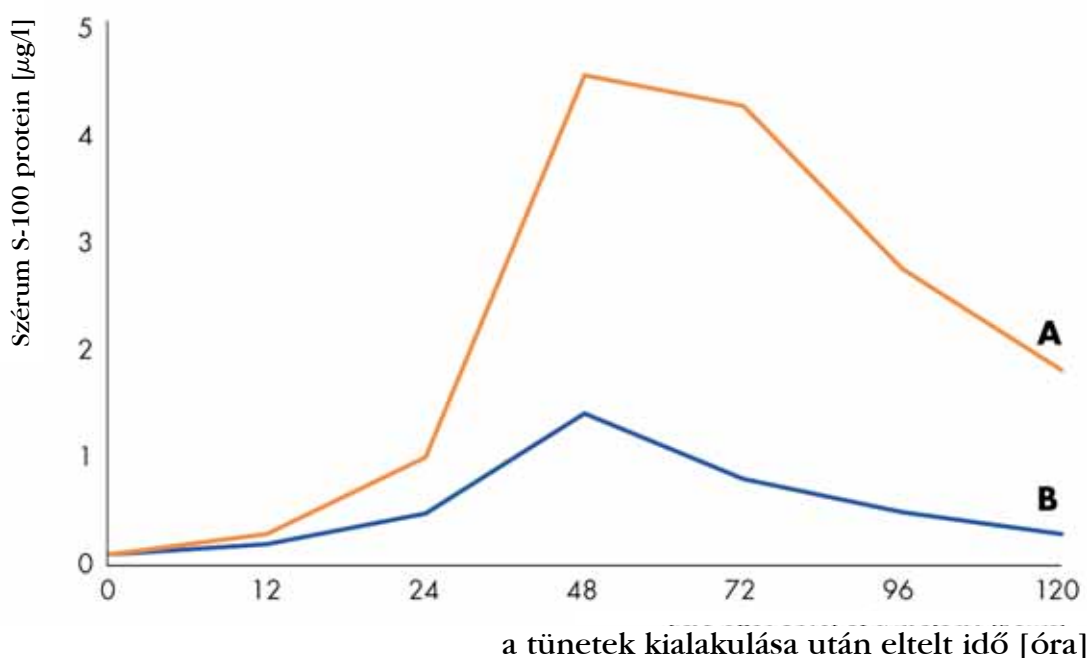
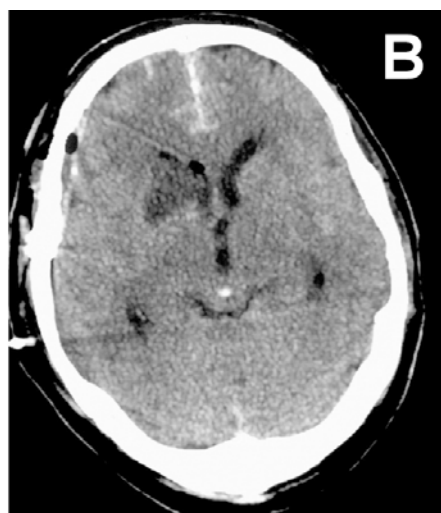
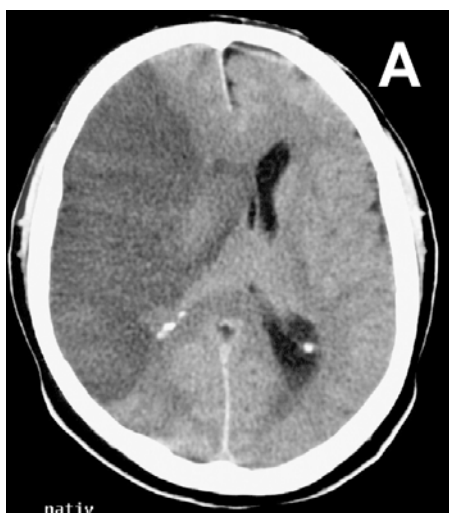
A szérumban S-100B időfüggő módon növekszik ischaemiás stroke után. Egy bizonyos idő elteltével mért S-100B koncentrációja szignifikánsan korrelál az infarktus kiterjedésével. Egy tanulmányban a legmagasabb korrelációs koefficiens az infarktust követő 2. ($r^2 = 0.76$), 3. ($r^2 = 0.81$) és 4. napon ($r^2 = 0.78$) kapták. Kiterjedt infarktus esetén az S-100B csúcértékei meghaladták a $3 \mu\text{g/l}$ koncentrációt. A legmagasabb S-100B koncentráció azoknál a betegekben volt mérhető, akiknek "malignus" a. cerebri media vagy a. carotis interna infarktusa és közép-vonal-eltolódásuk volt [9]. Több tanulmány egyöntetűen egy tipikus felszabadulási mintázatról számol be. Fokozatos növekedést követően, mely 3-12 órával a neurológiai jelek megjelenése után kezdődik, a csúcértékeket rendszerint a 2. vagy a 3. napon lehet

megfigyelni (10. ábra), a felszabadulás kinetikája az infarktus kiterjedésétől függ. Úgy tűnik, hogy kisebb infarktus esetén a csúcérték előbb észlelhető. Az S-100B intervenciós eljárásokat (angiográfia, stent stb.), sebészeti beavatkozásokat vagy thromboemboliás eseményeket követő kiskiterjedésű infarktusokra is érzékeny. Úgyszintén összefüggés mutatható ki az S-100B és a NIH Stroke Scale vagy Skandináv Stroke Scale által mért klinikai súlyosság között. Azoknál a betegekben, ahol a neurológiai következmények kedvezőtlenek, az S-100B felszabadulás szignifikánsan hosszabb ideig tart [1; 9; 20; 34; 60]. Ez az információ ischaemiás stroke-on átesett betegekben az agysejtvesztés kiterjedésének és a kimenetel megítélésének korai mutatójaként használható.

3.5 | Subarachnoidalis haemorrhagia

A subarachnoidalis haemorrhagia (SAH) következményei nemcsak az elsődleges haemorrhagia súlyosságától függenek. Azoknál a betegekben, akik a megfelelő orvosi segítséghez jutásig túléltek az első vérzést, a morbiditás és a mortalitás fő oka a vazospasmus következtében kialakuló cerebrális infarktus. Az orvosi vagy sebészeti beavatkozások után fellépő komplikációk másik gyakori okai a másodlagos sérülések. SAH esetében a biokémiai markerek értékes diagnosztikai információt nyújthatnak a súlyos

állapotban levő betegek megítéléséhez, amikor a klinikai neurológiai vizsgálatok nem, vagy csak limitáltan alkalmazhatók. 24 órával vagy 3 nappal az aneurysma rupturát követően a szérumban S-100B protein szignifikánsan korrelált a SAH súlyosságával vagy a klinikai besorolással [56]. Az S-100B mérés hasznos a posztoperatív/ poszt-intervenciós szakban, továbbá a vazospazmusra és a késleltetett ischaemiás neurológiai deficitre (DIND) rizikós periódus alatt is, mely a SAH után 4-14 nappal fordul elő.

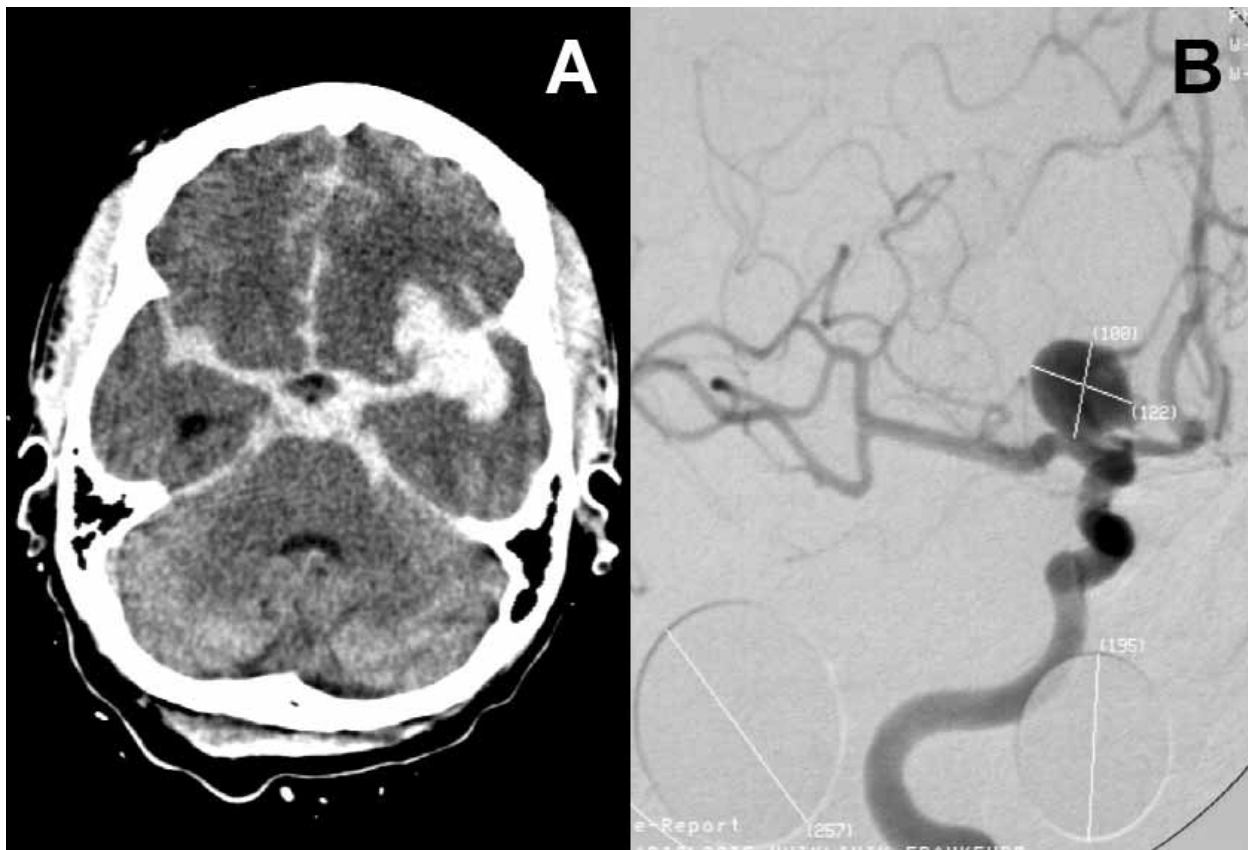


10. ábra Az S-100B tipikus felszabadulási görbéje egy olyan betegben, aki nagy a. cerebri media infarktuson esett át (A), és egy olyan páciensben, akinek kiskiterjedésű a. recurrens Heubneri infarktusa volt (B).

Az emelkedett S-100B szérumszint oka nem önmagában a vazospasmus, hanem a súlyos vazospasmus miatt kialakuló infarktus. Ilyen körülmények között a "Stroke" fejezetben leírtak figyelhetők meg: az időbeli lefutás korrelál az infarktus méretével és a klinikai kép súlyosságával. Rossz állapotban levő betegeknél gyakran az S-100B növekedése hívja fel a figyelmet a CT vizsgálat

vagy angiográfia azonnali elvégzésének szükségességére. Az S-100B időbeli lefutásának értékelése segít elkülöníteni a vazospasmus okozta és a sebészeti eredetű laesiókat is.

SAH-on átesett betegeknél az S-100B protein korai, független prognosztikai információt nyújt, és segít a betegség lefolyása alatti klinikai döntésekben (2. táblázat).



11. ábra Súlyos subarachnoidalis haemorrhagia CT lelete (A) és egy tipikus vérzési forrást jelentő a. carotis interna aneurysma képét mutató angiogram (B).

A kezdeti haemorrhagia súlyossága

Sebészeti vagy endovascularis komplikációk

Súlyos cerebrális vazospasmus okozta infarktus

Agysejt sérüléssel járó neurológiai vagy szisztémás komplikációk

2. Táblázat Az S-100B növekedés okai SAH betegekben

4 | A Sangtec®100 alkalmazása az intenzív ellátásban részesülő betegek neurológiai diagnosztikájában és monitorozásában

4.1 | Az intenzív ellátásban részesülő betegek neurológiai diagnosztikájának és monitorozásának problémái

Komoly probléma a klinikai gyakorlatban az intenzív osztályon kezelt betegek neurológiai elváltozásainak korrekt és időben történő diagnózisa. Ezeket a betegeket gyakran analgetikumokkal kezelik, szedálják, intubálják, mesterségesen lélegeztetik, így nem képesek kommunikálni a neurológiai vizsgálatok során. A kevés klinikai tünet, mint a mydriasis vagy a motorikus testtartás, később alakul ki, és gyakran már nagyfokú irreverzibilis agykárosodás jele, ezért a neurológiai leépülés pontos és időbeli diagnózisa gyakran lehetetlen.

A modern képalkotó eljárások, mint a CT vagy az MRI a diagnózis legfontosabb eszközeinek bizonyultak. A standard invazív monitorozás (az intracranialis és

cerebralis perfúziós nyomás mérése) is használatos. A neurológiai monitorozásra alkalmas fejlettebb technikákat (mint a szövet oxigéntartalmának mérése és a mikrodialízis) egyre gyakrabban veszik igénybe, de rutinszerű alkalmazásuk még nem megoldott. A modern technikák használatának ellenére még mindig nehéz a beteg állapotával, további kezelésével kapcsolatos kérdéseket megválaszolni a betegágy mellett dolgozó orvosnak (3. táblázat). Időközben számos központ bevezette a LIASON Sangtec 100 technikát, mely lehetőséget ad a szérum S-100B szint 1 órán belüli megadására, ezzel javítva és objektívebbé téve a diagnosztikát és az intenzív osztályon ápolt betegek ágymelletti monitorozását.

Van-e agysérülés?

Milyen súlyos az agykárosodás?

Milyen a neurológiai károsodás prognózisa ?

Reagál-e a beteg a jelenlegi kezelésre?

Van-e új neurológiai probléma vagy komplikáció?

Van-e kialakulóban lévő másodlagos agykárosodásra utaló progresszív kóros eltérés?

Károsította-e az agyat egy másodlagos roham?

Kell-e ismételni a CT vizsgálatot?

Kell-e változtatni a kezelést?

3. táblázat Gyakori kérdések, melyekkel a klinikus szembesül intenzív ellátásban részesülő betegek kezelése során.

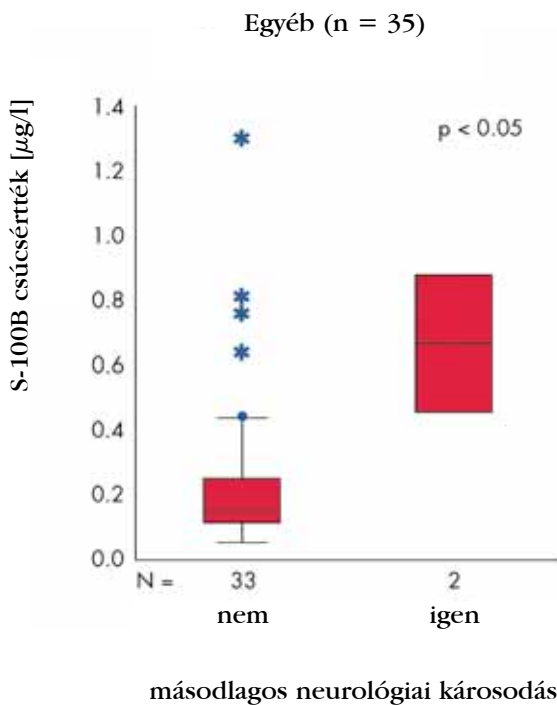
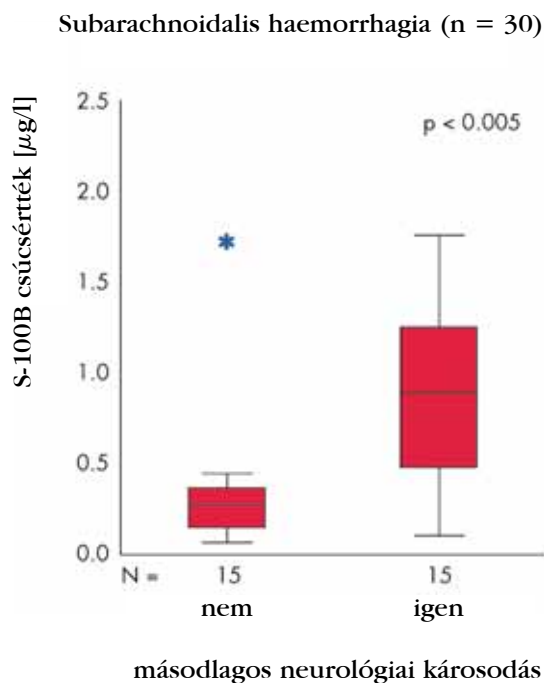
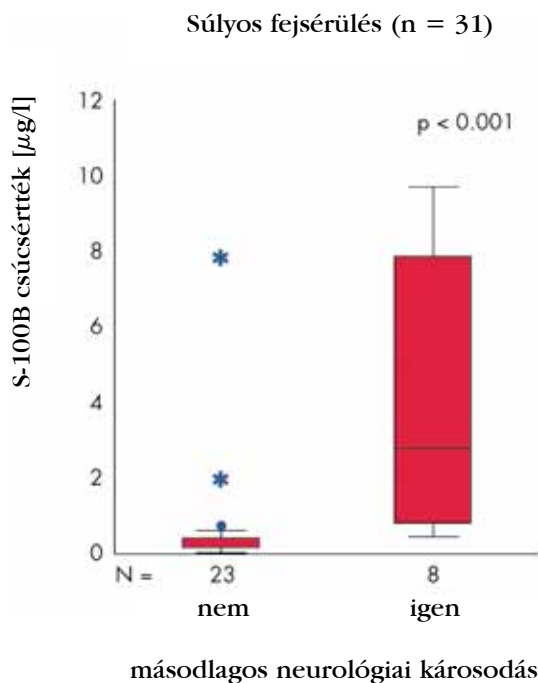
4.2 | A szérumban S-100B protein meghatározás diagnosztikai értéke intenzív osztályon ápolott betegeknél

Egy újabban végzett tanulmányban azt vizsgáltuk, hogy vajon az S-100B rutin-szerű meghatározása az intenzív neurológiai ellátásban részesülő betegek esetében korrelál-e a komplikációk (posztoperatív haemorrhagia, agyi ischaemia, infarktus vagy ödéma-növekedés) előfordulásával. A tanulmányban 96 beteg vett részt: fejsérültek (n=31), subarachnoidalis haemorrhagián átesett páciensek (n=30), egyéb betegség (agytumor, metasztázis, agytályog, arteriovenosus malformáció stb., n=35) miatt kezeltek. A neurológiai állapotromlást tekintettük végpontnak és a klinikai tüneteket összehasonlítottuk a betegek intenzív osztályon történő tartózkodása alatt mért S-100B értékekkel. Szignifikánsan magasabb S-100B értékeket kaptunk neurológiai komplikációk esetében mindhárom csoportban (12. ábra).

A másik célunk az volt, hogy megbecsüljük az S-100B-nek, mint egy agysejt sérülésre jellemző biokémiai paraméternek a klinikai értékét az intenzív neurológiai kezelésben részesülő betegek rutin ellátása során. Azonkívül, hogy bizonyítékot találtunk arra, hogy az S-100B valóban jelzi az agysejt-sérülést neurológiai betegségekben, vizsgálataink bebizonyították, hogy:

- 1) az S-100B a többi más tesztől független információt ad és
- 2) az S-100B alkalmas a kezeléssel kapcsolatos döntések támogatására.

A következő fejezet öt tipikus esetet kíván bemutatni, illusztrálva az S-100B meghatározás intenzív neurológiai kezelésben részesülő betegek rutin ellátásában nyújtott diagnosztikai értékét.

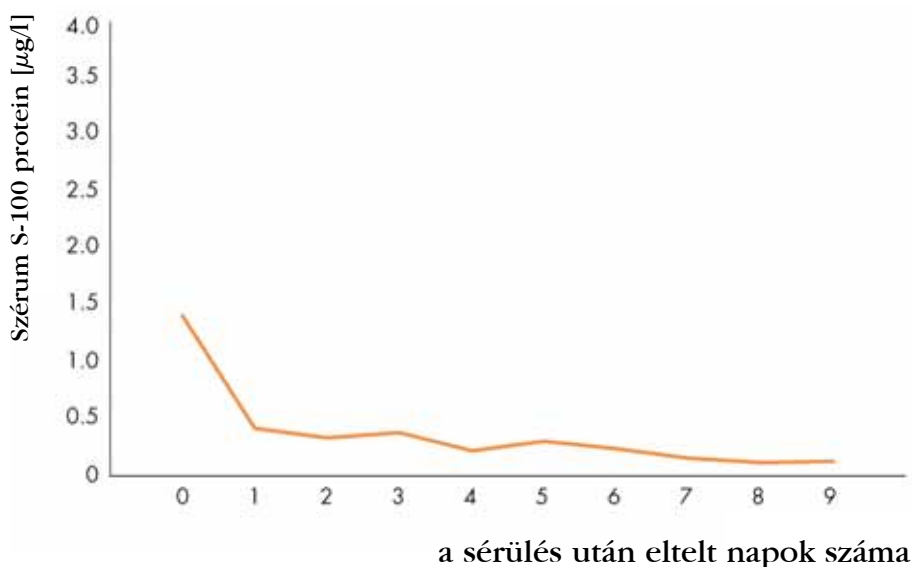


12. ábra Különbség az S-100B csúcsertékekben másodlagos neurológiai sérülést szenvedett vagy nem szenvedett, intenzív neurológiai ellátásban részesülő betegeknél.

4.3.1 Súlyos agysérülés (első eset)

Egy 23 éves férfit vettek fel a sürgősségi osztályra autóbaleset miatt. A baleset helyszínén eszméletlen volt, a GCS score-t 6-nak értékelték. Intubálták és hemodinamikailag stabilizálták, mielőtt a kórházba szállították. Átlag arteriális vérnyomását kb. 80 Hgmm-en tartották a megfelelő cerebrális perfúziós nyomás fenntartásához. A kórházba érkezésekor a GCS pontérték 7-nek bizonyult. Hemodinamikailag stabilizálódott, és sérülésre utaló egyéb jelet nem találtak. A CT bifrontálisan kis kiterjedésű contusiók területet mutatott ki, de egyéb kóros eltérés nem volt látható. Egy intraparenchymás nyomá szenzort ültettek be jobbra, frontálisan és a beteget az intenzív osztályra szállították. ICP értéke folyamatosan emelkedett 30 Hgmm-ig,

de sikeresen kezelték mannitollal és enyhe hiperventillációval. A nyomon követés során a CT egy kissé megnagyobbodott zúzódást mutatott 6 óra múlva a jobb oldalon, de nem volt duzzanat vagy középvonali eltolódás. Nem alakult ki másodlagos károsodás, mint hipotenzió, hypoxia, hyperglykaemia vagy láz. Négy nappal később az ICP 15 Hgmm alatt stabilizálódott kezelés nélkül, és a beteg neurológiai állapota javult. A gyógyulás sikeres volt és a beteget ezt követő 3 nap múlva a rehabilitációs központba szállították. Bár az S-100B szérumszintje 1,4 $\mu\text{g/l}$ -ig emelkedett, a folyamatos csökkenés arra utalt, hogy nem alakult ki másodlagos károsodás vagy sérülés. A hat hónap múlva végzett ellenőrzéskor a beteg egészségesnek bizonyult.

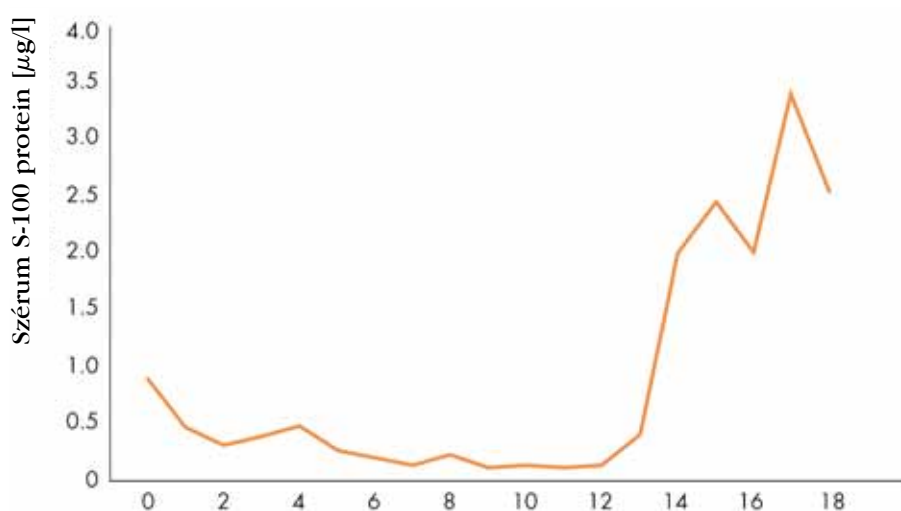


13. ábra A görbe a napi S-100B értékeket mutatja. Bár az S-100B felezési ideje kevesebb, mint 1 óra, abnormálisan magas értékeket ($>0.15 \mu\text{g/l}$) kaptak egészen a 6. napig, azonban az S-100B folyamatosan csökkent és nem volt másodlagos növekedés.

4.3.2 Súlyos agysérülés (második eset)

Egy 56 éves férfit szállítottak a kórházba bicikli baleset után. A baleset színhelyén intubálták, felvételekor GCS pontja 6 volt. Más sérülései nem voltak. A CT traumatikus subarachnoidalis haemorrhagiát és akut subduralis haematomát mutatott ki a bal oldali frontoparietális régióban. A beteget sürgősen megoperálták és a subduralis haematomát eltávolították. Egy subduralis Spielberg ICP szondát ültettek be és a beteget műtét után az intenzív osztályra szállították. A következő napok során intubálva tartották és pneumóniáját antibiotikumokkal kezelték. ICP értékét 20 Hgmm alatt tartották, és a CPP értéket kb 70 Hgmm-re állították be. Transcranialis Doppler mérést végeztek a 3., 5., 7. és 9. napon, mely az a. cerebri media sinisterben lassú emelkedést mutatott 90 cm/s átlag átfolyási

sebességig. Neurológiai állapota nem javult. ICP értéke kezelés nélkül normális volt az 5. és a 8. nap között, így az ICP szenzort eltávolították. A 13. napon S-100B értéke a normál szint ($<0.15 \mu\text{g/l}$) fölé emelkedett, 0.4 g/l -ig. Azonnal CT vizsgálatot végeztek annak kiderítésére, hogy mi az oka az S-100B növekedésnek. A CT a bal artéria cerebri posterior területén infarktust fedett fel. A TCD mérések 125 cm/s -es fokozott áramlási sebességet mutattak a bal MCA-ban, s így cerebrális vazospazmust diagnosztizáltak. Az átlagos artériás vérnyomást 90 Hgmm alatt tartották, de egyéb specifikus kezelés nem történt. Az elkövetkező napok folyamán tracheotomiát végeztek és a beteget a rehabilitációs részlegre szállították. A páciens három hónap után súlyosan rokkant maradt (GOS 3).



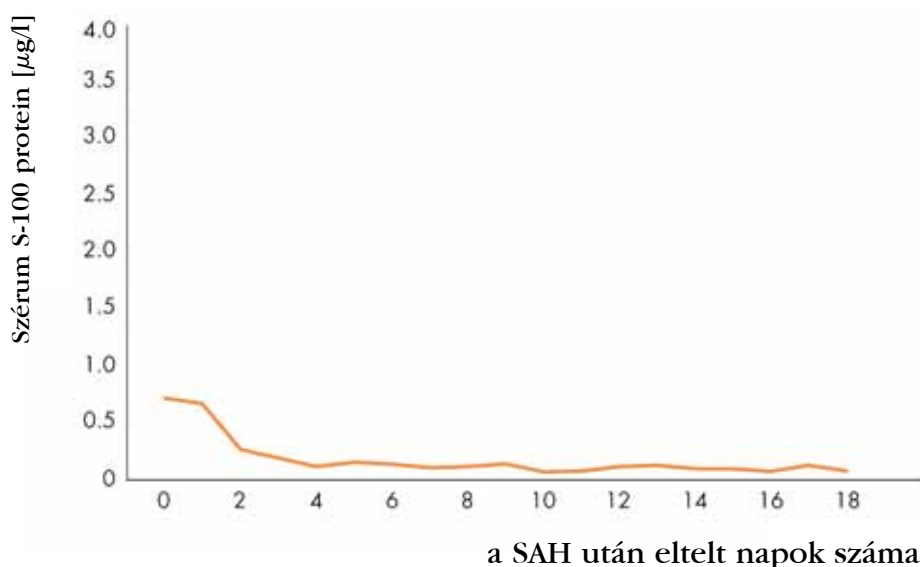
a sérülés után eltelt napok száma

14. ábra A vonalgrafikon a napi S-100B értékeket mutatja. Jól megfigyelhető az S-100B szint hirtelen emelkedése a bal a. cerebri posterior vazospasmus okozta infarktusa után.

4.3.3 Subarachnoidalis haemorrhagia (első eset)

Egy 48 éves nő extrém intenzitású akut fejfájástól szenvedett és három percre elvesztette az eszméletét. Azonnal kórházba szállították. A sürgősségi osztályon mérsékelt fejfájásról panaszkodott, tarkója enyhén kötött volt, GCS score-ját 14-nek értékelték. A CT subarachnoidalis haemorrhagiát (SAH) mutatott ki. A cerebralis angiográfia a jobb a. cerebri medián felfedte a haemorrhagia okozójaként gyanúsítható aneurysmát. S-100B értékei ekkor $0.6 \mu\text{g/l}$ értékig emelkedtek. Az aneurysmán aznap clip-et helyeztek el. A következő nap GCS pontja 14 volt, neurológiai eltérés nélkül. Orálisan Nimodipine-nel kezelték (6x60 mg). Cerebralis sóvesztő szindróma alakult ki, a beteg nagy mennyiségű, magas nátrium tartalmú vizeletet ürített. A folyadékgyensúly fenntartásához, a hypovolaemia elkerüléséhez gondos kezelés-

re volt szükség, esetenként napi 8000 ml folyadékot kellett pótolni. Mindezek ellenére 7 nappal a SAH után a transcranialis Doppler alapján az átlag áramlási sebesség 150 cm/s -ig emelkedett. Az S-100B érték folyamatosan csökkent, a 4. napon elérte a normál értéket, ami arra utalt, hogy nem alakult ki további másodlagos sérülés. A cerebralis angiográfia súlyos cerebralis vazospazmust mutatott ki a jobb oldali arteria cerebri anterioron és medián. Nem volt lehetőség ballon angioplasztika végzésére. Hypertensiv hypervolaemiás haemodilutiót kezdtek alkalmazni az optimális perctérfogat és artériás nyomás fenntartására. Klinikailag neurológiai állapota stabilizálódott. A TCD áramlási sebesség a 15. napon csökkent, a GCS score 15-re emelkedett. Hat hónap után a beteg teljesen visszanyerte eredeti aktivitását.

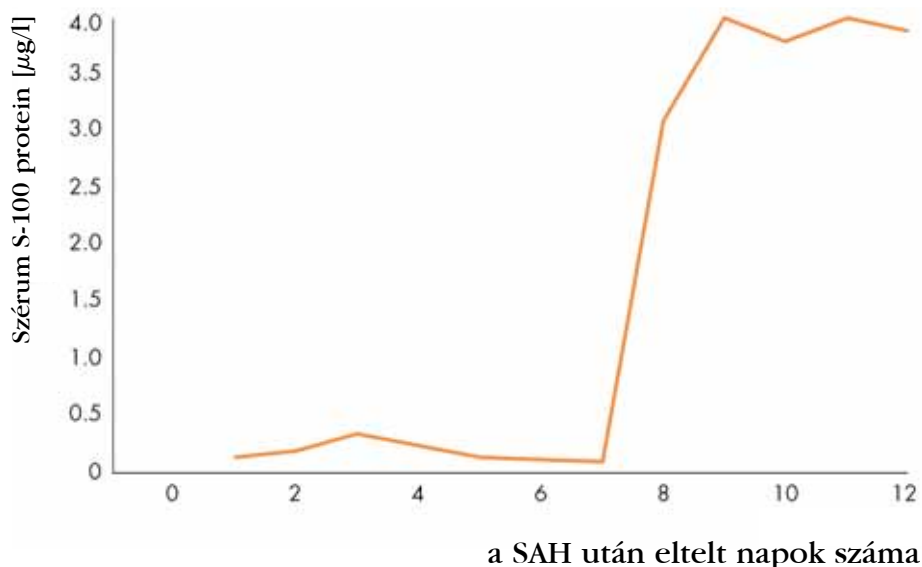


15. ábra Szérum S-100B értékeket mutató vonalgrafikon. Mint ahogy azt a nyomon-követéses CT bizonyította, sem a sebészeti beavatkozás, sem a súlyos vazospazmus nem okozott agykárosodást. Így nem észleltek S-100B növekedést a beteg monitorozása során.

4.3.4 Subarachnoidalis haemorrhagia (második eset)

Egy 65 éves nő hirtelen kialakult, extrém intenzitású fejfájásra panaszkodott, de eszméletét nem veszítette el. A következő nap kórházba utalták. A sürgősségi osztályon a fejfájás mellett meningizmust észleltek, de egyéb neurológiai eltérés nem volt kimutatható, GCS pontját 14-nek értékelték. A CT SAH-ot és a bazális cisztérnában vérrögképződést mutatott ki. Hunt/Hess és WFNS 2 stádiumba sorolták. A cerebralis angiográfia egy nagy (1.6 cm átmérőjű) a. cerebri anterior aneurizmát mutatott ki. Az aneurizmát ugyanazon a napon sebészetileg kezelték. Operáció közben egy kis perforátor artériát inkorporáltak az aneurizma testbe, amit fel kellett áldozni, hogy az aneurizmát óvatosan le tudják szorí-

tani és az ismételt vérzést képesek legyenek megakadályozni. Operáció után a beteg lélegeztető gépen maradt és Nimodipine-el kezelték (2 mg/h i.v.). Gondosan ügyeltek a folyadékgyensúlyra és a hypovolaemia kivédésére. TCD átlag áramlási sebesség 200 cm/s-ig emelkedett a SAH utáni 5. napon. A cerebralis angiográfia súlyos cerebralis vazospazmust mutatott ki mindkét oldali arteria cerebri anterioron és medián. Nem volt lehetőség ballon angioplasztikát végezni. Az S-100B értékek kifejezett emelkedése, a fehérje folyamatos felszabadulása, kedvezőtlen kimenetelre utalt. Az agresszív hipertensív hypovolaemias haemodilutiós kezelés ellenére multiplex infarktus alakult ki, és a beteg a 12. napon meghalt.

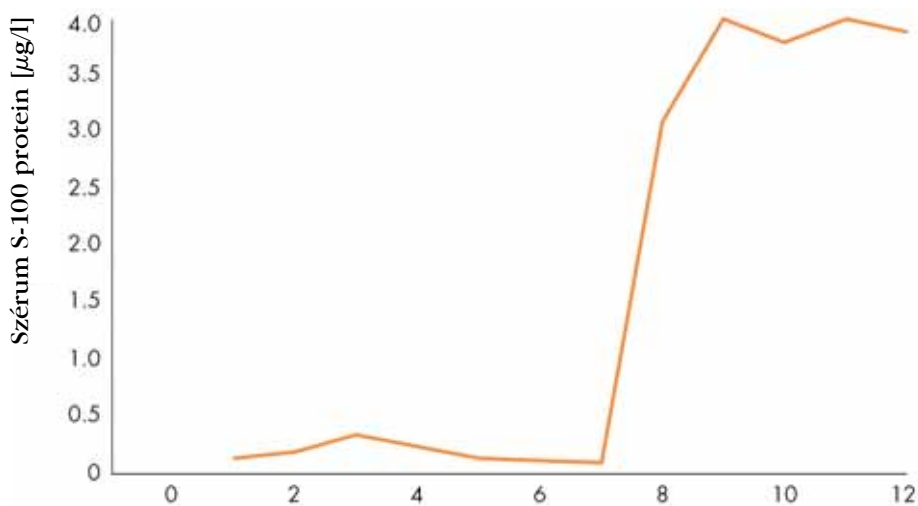


16. ábra Szérum S-100B értékeket mutató vonalgrafikon. A 3. napon észlelt első csúcs kis perforátor infarktussal magyarázható (lásd a szövegben). A második masszív növekedés a többszörös vasospasmus okozta infarktust tükrözi, a folyamatos növekedés kedvezőtlen kimenetelre utal.

4.3.5 SIRS és encephalitis

Egy 38 éves nőt vettek fel a kórházba, akit 10 évvel korábban craniopharyngeomával operáltak. Harminckilenc fokos láza volt, pulzusa 130/perc, arteriális vérnyomása 95/60 Hgmm, stuport és jobb oldali hemiparesist észleltek felvételekor. A C-reaktív proteinjét $300 \mu\text{g/l}$ felettinek mérték. A beteget intubálták és lélegeztették. A neurológiai tünetek miatt CT-t végeztek, mely kis agykérgi aszimmetriát mutatott ki, amikor a bal és a jobb oldalt összehasonlították. Infekciós gócot nem találtak, az ismételt lumbal punctio során nyert CSF minták is normálisnak bizonyultak. A beteget szisztémás antibiotikum kezelésben részesítették.

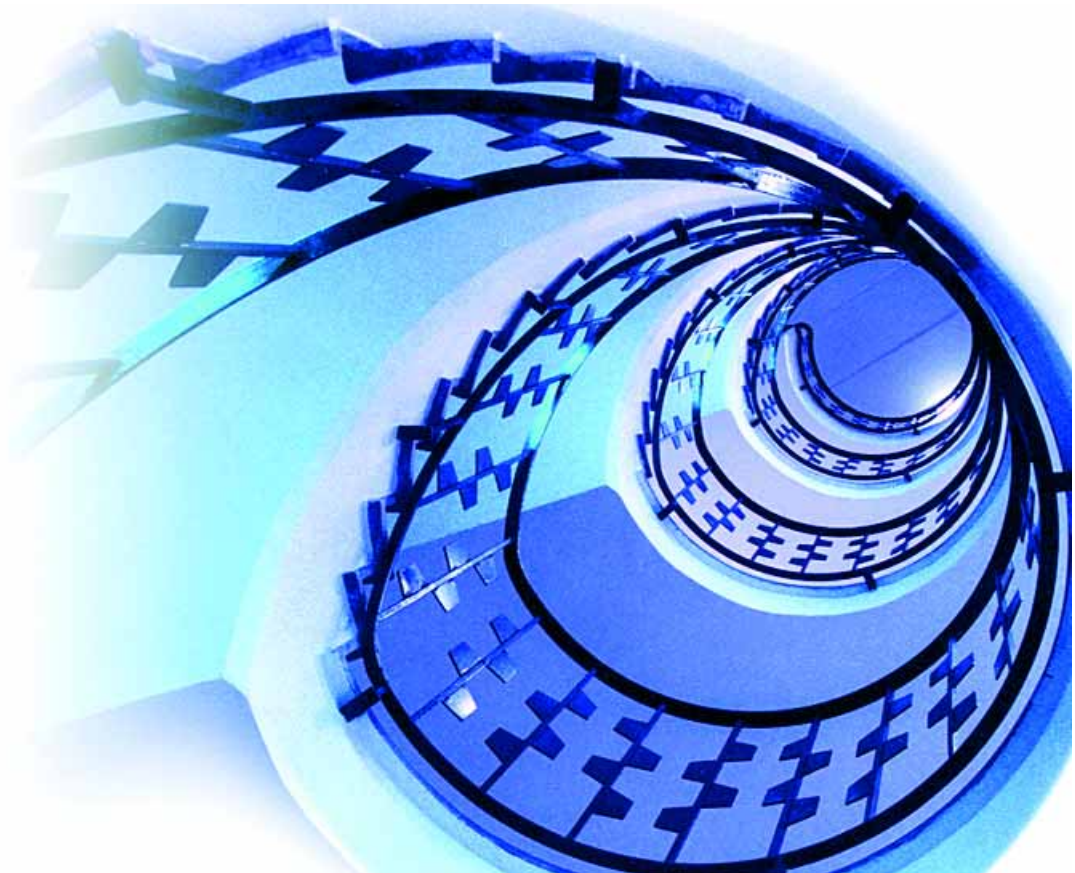
A szérum S-100B értékek nem vágtak egybe a CT eredménnyel, mivel $0.6 \mu\text{g/l}$ felettiéek voltak. A fő diagnózis szepszis volt, ezért antibiotikumokat kapott a beteg. Az S-100B értékek azonban folyamatosan emelkedettek maradtak, ami neurológiai problémára utalt. A nyomon követéses CT ismét egy mérsékelt bal oldali duzzanatot mutatott ki. A diszkrepancia miatt MRI vizsgálatot végeztek, mely bal oldali encephalitist fedett fel. A kezelést kiegészítették antivirális és antimikotikus szerekkel, de rapid MODS alakult ki és a beteg a 23. napon meghalt.



Az intenzív osztályra történő felvételt követően eltelt napok száma

17. ábra Szérum S-100B szinteket mutató vonalgrafikon. Annak ellenére, hogy a CT csak nagyon kicsi rendellenességet mutatott ki, a kezdeti S-100B értékek sokkal súlyosabb neurológiai problémát jeleztek. Az MRI vizsgálat később megerősítette ezt, amikor encephalitist diagnosztizált. Az S-100B értékek csak a 13-17. nap között voltak normálisak ($< 0.15 \mu\text{g/l}$). A hirtelen növekedést a 22. napon (a beteg halála napján) a MODS okozta.

[1] Abraha HD, Butterworth RJ,



Bath PM, Wassif WS, Garthwaite J, Sherwood RA
Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke. *Ann Clin Biochem* 1997; 34 (Pt 5): 546-550.

[2] Ahlemeyer B et al.
S-100beta protects cultured neurons against glutamate- and staurosporine-induced damage and is involved in the antiapoptotic action of the 5-HT_{1A}-receptor agonist, Bay x 3702. *Brain Res*, 2000. 858(1): 121-128.

[3] Barger SW, Van Eldik L J, Mattson MP
S-100 beta protects hippocampal neurons from damage induced by glucose deprivation. *Brain Res*, 1995; 677 (1): 167-170.

[4] Bertsch T, Casarin W, Kretschmar M, Zimmer W, Walter S, Sommer C, Muehlhauser F, Ragoschke A, Kuehl S, Schmidt R, Eden BP, Nassabi C, Nichterlein T, Fassbender K.
Protein S-100B: a serum marker for ischemic and infectious injury of cerebral tissue. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 319-323.

[5] Biberthaler P et al.
Influence of alcohol exposure on S-100B serum levels. *Acta Neurochir Suppl*, 2000; 76: 177-179.

[6] Biberthaler P et al.
Elevated serum levels of S-100B reflect the extent of brain injury in alcohol intoxicated patients after mild head trauma. *Shock*, 2001; 16 (2): 97-101.

[7] Biberthaler P et al.

Evaluation of S-100b as a specific marker for neuronal damage due to minor head trauma. *World J Surg*, 2001; 25 (1): 93-97.

[8] Bottiger BW, Mobes S, Glatzer R, Bauer H, Gries A, Bartsch P, Motsch J, Martin E
Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 2001; 103(22): 2694-2698.

[9] Buttner T, Weyers S, Postert T, Sprengelmeyer R, Kuhn W
S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke*, 1997; 28: 1961-1965.

[10] Ciccarelli R et al.
Activation of A₁ adenosine or mGlu₃ metabotropic glutamate receptors enhances the release of nerve growth factor and S-100beta protein from cultured astrocytes. *Glia*, 1999; 27 (3): 275-281.

[11] Cocchia D, Michetti F, Donato R
Immunochemical and immunocytochemical localization of S-100 antigen in normal human skin. *Nature*, 1981; 294 (5836): 85-87.

[12] Donato R
Further studies on the specific interaction of S-100 protein with synaptosomal particulates. *J Neurochem*, 1976; 27 (2): 439-447.

[13] Donato R

S-100 proteins. *Cell Calcium*, 1986; 7(3): 123-145.

[14] Donato R
Functional roles of S-100 proteins, calcium-binding proteins of the EF-hand type. *Biochim Biophys Acta*, 1999; 1450 (3): 191-231.

[15] Elting JW, de Jager AE, Teelken AW, Schaaf MJ, Maurits NM, van der NJ, Sibinga CT, Sulter GA, De Keyser J
Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. *J Neurol Sci* 2000; 181: 104-110.

[16] Gazzolo D, Bruschetini M, Lituania M, Serra G, Bonacci W, Michetti F
Increased Urinary Protein S-100B as an Early Indicator of Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: Correlation with the Grade of Hemorrhage. *Clin Chem* 2001; 47: 1836-1838.

[17] Ghanem G et al.
On the release and half-life of Protein S-100B in the peripheral blood of melanoma patients. *Int J Cancer*, 2001; 94 (4): 586-590.

[18] Griffin WS et al.
Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989; 86 (19): 7611- 7615.

[19] Herrmann M, Jost S, Kutz S, Ebert AD, Kratz T, Wunderlich MT, Synowitz H
Temporal profile of release of neurobiochemical markers of brain damage after traumatic brain injury is associated with intracranial pathology as demonstrated in cranial computerized tomography. *J Neurotrauma* 2000; 17: 113-122.

[20] Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, de Bruijn CH, Lamers KJ

Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: A comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke* 2000; 31: 2670-2677.

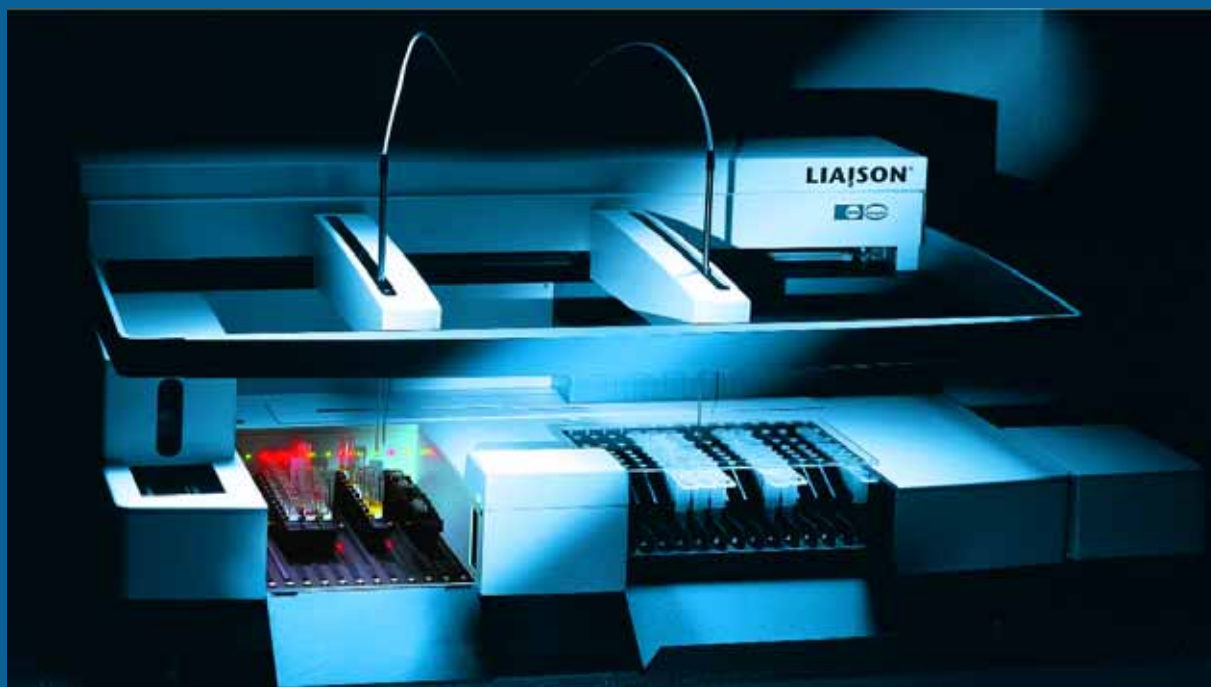
[21] Hu J, Ferreira A, Van Eldik L J
S-100beta induces neuronal cell death through nitric oxide release from astrocytes. *J Neurochem*, 1997; 69 (6): 2294-2301.

[22] Ingebrigtsen T, Romner B
Serial S-100 protein serum measurements related to early magnetic resonance imaging after minor head injury. Case report. *J Neurosurg* 1996; 85: 945-948.

[23] Ingebrigtsen T, Romner B, Kongstad P, Langbakk B
Increased serum concentrations of protein S-100 after minor head injury: a biochemical serum marker with prognostic value? [letter]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 103-104.

[24] Ingebrigtsen T, Romner B, Marup-Jensen S, Dons M, Lundqvist C, Bellner J, Alling C, Borgesen SE
The clinical value of serum S-100 protein measurements in minor head injury: a Scandinavian multicentre study. *Brain Inj*, 2000; 14: 1047-1055.

[25] Ingebrigtsen T, Waterloo K, Jacobsen EA, Langbakk B, Romner B
Traumatic brain damage in minor head injury: relation of serum S-100 protein measurements to magnetic resonance imaging and neurobehavioral outcome. *Neurosurgery* 1999; 45: 468-475.



LIAISON[®]

S100

Kiszerezés
Teszt alapelv:

Reagens integrál 100 méréshez
kétlépéses immunoluminometrikus szendvics
assay, antitesttel bevont mágneses részecskékkel

Mintatérfogat:

100 μ l

Inkubációs idő:

20 perc

Mérési idő:

3 mp

Mintaanyag:

szérum, CSF

Mérési tartomány

0,02-30 μ g/l

Normál tartomány

< 0,15 μ g/l

Kimutatási határ

< 0,02 μ g/l

Intra-assay CV

< 6%

Inter-assay CV

< 10%



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