



S-100B és NSE

- a stroke neurobiokémiai
szérum markerei

DiaSorin

Bevezetés

A stroke a szívkoszorú érbetegségek és a rosszindulatú daganatos megbetegedések után világszerte a harmadik leggyakoribb halálzási ok. A stroke a felnőttkori rokkantság leggyakoribb oka a fejlett országokban (1).

A stroke incidenciája

A reprezentatív mintán alapuló stroke incidenciája több információt nyújt a stroke-sújtotta populációról, mint a mortalitás. Ezeknél a tanulmányoknál bizonytalanságot jelent, hogy minden esetet feltártak és hitelesen diagnosztizáltak-e (2). Az incidenciát csak különböző fehér populációkon tanulmányozták megbízhatóan, ahol átlagosan 1000 egyénnél 2, a 45-84 év közötti életkorú populációban 4, az életük során először bekövetkező stroke-ot regisztráltak.



A stroke kimenetelének megbízhatóbb előrejelzése szükséges

A terápia gyors fejlődésével az ischaemiás stroke akut kezelése realitássá válik. A stroke egyre inkább sürgősségi állapotnak tekintendő, mely gyors beavatkozást igényel a specialistáktól. A stroke kezeléséről szóló nihilista állásfoglalások már idejé múltnak számítanak, mivel a jövő több ígéretet tartogat a stroke-os betegek számára (3). Ennek ellenére fontos feladat marad megtalálni a kimenetel előrejelzésének biztosabb módját, hogy a rehabilitációs erőforrásokat a leghatékonyabban lehessen felhasználni (4).

A stroke kimenetelének előrejelzéséhez hozzátartozik a CT és az MRI alkalmazása, valamint olyan klinikai osztályozási rendszer mint a National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) vagy a TOAST. Bár ezek az eszközök javítják a kimenetel prognosztizálását, úgy tűnik, hogy továbbra is szükséges lenne egy kiegészítő objektív mérés, mint pl. egy biokémiai marker alkalmazása.

A stroke biokémiai markerei

Számos ischaemiás agykárosodásra jellemző markert vizsgáltak már szérumban és cerebrospinalis folyadékban ischaemiás stroke-ot követően. Ezek közül néhány marker kiváló korrelációt mutat a klinikai képpel, a laesio CT-n látható kiterjedésével és a prognózissal. Minthogy lumbálpunkció végzése, liquor analízis nem szükséges, az ischaemiás stroke sérülést jól tükröző szérumban lévő markerrek vonzó alternatívát jelentenek.

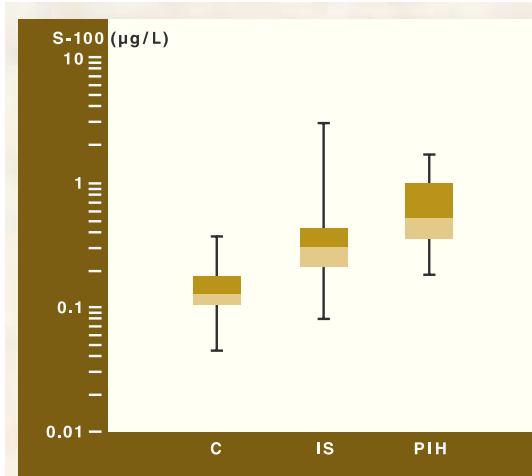
A vizsgált markerek közül az S-100B és az NSE különösen nagy figyelmet kapott. Az agykárosodás markerei közül ez a kettő az, amelyet a legtöbbet vizsgáltak klinikai és kísérleti körülmények között (4 - 12). A markerek elemzésének eltérő megközelítése és – néhány esetben – az alacsony mintaszám azonban heterogén eredményekhez vezetett.

Az S-100B és az NSE

Napjainkban egy prospektív tanulmányban Graham Teasdale és munkatársai kimutatták,

hogy az MHI által okozott maradandó károsodások aránya jóval magasabb, mint azt korábban találták (2).

Mind az S-100B, mind az NSE az agyi infarktust (4-12), a traumás agykárosodást (18-22), vagy a szív megállást (23, 24) követő agykárosodás specifikus neurobiokémiai markerei.



1. ábra: Stroke-os betegek és a kontroll csoport szérumban S-100B koncentrációjának „box and whisker” grafikonja. A betegcsoportok mediánját (SQR) többszörösen hasonlították össze Kruskal-Wallis féle egy szempontú ANOVA rendstatistikával: összehasonlított párok: IS - C ($p < 0.0001$); PIH - C ($p < 0.0001$); IS - PIH ($p = 0.051$). (C = kontroll; IS = ischaemiás stroke; PIH = primer intracerebralis haemorrhagia)

TECHNIKAI INFORMÁCIÓ - SANGTEC®100

Az S-100 család 19 tagot számlál (14), mely közül két izoform bír jelentőséggel az agy tekintetében: az S-100A1 és az S-100B. Az S-100A1B és az S-100BB fehérjék S-100B és/vagy S-100A1 monomerekből álló hetero-, ill. homodimerek.

Az S-100BB magas koncentrációban fordul elő a gliá- és a Schwann-sejtekben, az S-100A1B a gliasejtekben.

S-100A1A1 található a harántcsíkolt izmokban, a szívben és a vesében.

A Sangtec® 100 az S-100 fehérje B alegységét méri három monoklonális antitestet (SMST12, SMSK25, SMSK28) használva, így a Sangtec® 100 kittel az S-100 fehérje A1B és BB izoformája határozható meg.

TECHNIKAI INFORMÁCIÓ - PROLIFIGEN® NSE

Az enoláz a glukóz anyagcseréjében szerepet játszó enzim, mely a magasabb rendű állatok minden sejtjében megtalálható. Az enoláz molekula két alegységből áll. Három különböző alegységet írtak le: α , β és γ . A γ -alegység a homológ γ - γ és a heterogén α - γ izoenzimben fordul elő. Mindkét típus főként a neuronokban és a neuroectodermális sejtekben fordul elő, így közösen neuron-specifikus enoláznak (NSE) nevezik azokat.

Minthogy az NSE a sejtek citoplazmájában előforduló enzim, feltehetőleg az intakt sejt nem szekretálja az extracelluláris folyadékba, de a sejt destrukciója esetén szabaddá válik. Így jelenléte a keringésben nagymértékű, neuroendokrin irányban differenciálódott sejtjelzésre utal.

A LIAISON® NSE assay-ben alkalmazott monoklonális antitestek az enzim γ -alegységét kötik, így mind a γ - γ , mind az α - γ formát mérik.

Az S-100B akut stroke-ban

Ischaemiás és vérzéses stroke-ban a szérum S-100B szint szignifikánsan magasabb a kontroll csoporthoz képest (4). Cerebrális haemorrhagiás stroke-ban szenvedő betegekben az S-100B érték magasabb mint ischaemiás stroke-ban megbetegedettekben, bár a különbség statisztikailag nem szignifikáns (1. ábra).

A méréseket a stroke laesio kiterjedésének meghatározásával kiegészítve bebizonyosodott, hogy az S-100B szint az infarktus nagyságával is kapcsolatban áll. A legmagasabb szinteket a legnagyobb infarktusok (az anterior keringés teljes megszűnése miatti infarktusok esetén), a legalacsonyabb szinteket a kis (lacunaris) erek elzáródása esetén észlelték. Három fajta rokkantsági és fogyatékosági skálát alkalmazva úgy találták, hogy a harmadik hónapban vizsgált klinikai kimenetel összefüggött az emelkedett S-100B szinttel.

Hasonlóan, Bürtner és munkatársai megfigyelték, hogy a szérum S-100B szignifikánsan magasabb értéket mutatott a kontroll csoporthoz képest azokban a betegekben, akiknél súlyos neurológiai károsodást állapítottak meg a felvételnél, és kiterjedt infarktus, ischaemiás ödéma okozta térfoglaló folyamat volt diagnosztizálható (5).



Az NSE akut stroke-ban

Akut stroke esetén az NSE szintet értékelő tanulmányok kevésbé egyértelmű eredményt adtak, mint az S-100B-vel foglalkozók.

Schaarschmidt és munkatársai azonban korrelációt állapítottak meg az agyi infarktuson és intracerebrális vérzésen átesett betegek prognózisa és a betegek plazma NSE szintje között (6). A magas szintek majdnem mindig kedvezőtlen kimenetelt indikáltak, mint az a Glasgow Coma Skálából is megállapítható volt, de az alacsony értékek nem bizonyultak prognosztikus értékűnek. Az NSE késői emelkedése az ödéma miatti másodlagos sejsérülés és az emelkedő koponyaűri nyomás indikátora volt, melyet Wunderlich és munkatársai is észleltek (7).

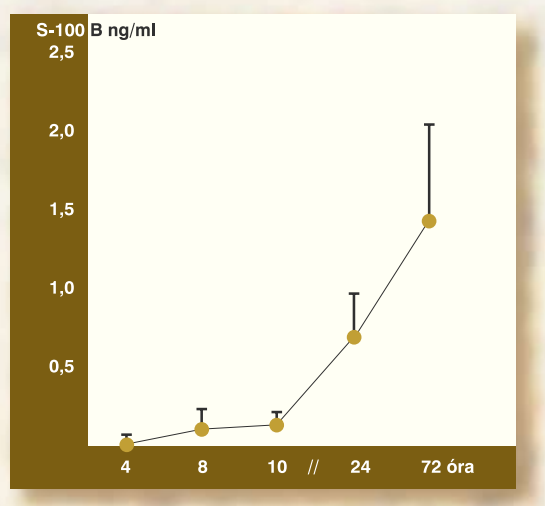
Egy másik tanulmány szignifikáns korrelációt talált a négy napon túl mért maximális NSE szint és az infarktus mérete között (9). Az NSE és a vérzés kiterjedése között hasonló korrelációt nem tudtak kimutatni. Ennek ellenére az NSE nem ajánlható az akut stroke-os betegcsoportban az infarktus és a haemorrhagia megkülönböztetésére, mivel jelentős átfedés van a két csoport között.

Butterworth és munkatársai rámutattak arra, hogy az NSE használható az akut stroke-os betegek diagnosztikájában és prognosztikájában (8). Az NSE szérum koncentrációja mind az infarktusos, mind a haemorrhagiás betegekben magasabb volt a kontroll csoporthoz képest. Szignifikáns korreláció volt látható az NSE és a prognózis között. A teljes stroke-os betegcsoportot tekintve, a módosított Barthel Indexet és a módosított Rankin Skálát alkalmazva, az NSE prognosztikai értékűnek bizonyult.

Az S-100B és az NSE összehasonlítása korai ischaemiás stroke-ban

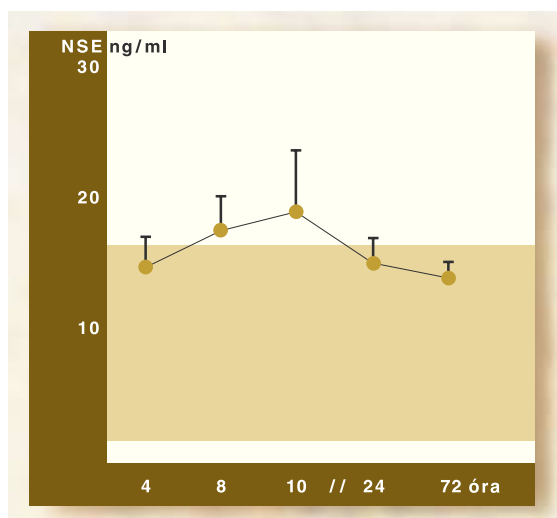
Fassbender és munkatársai ischaemiás stroke-os betegeknél tanulmányozták az S-100B és az NSE központi idegrendszerből perifériás vérbe történő kijutását és ennek összefüggését az agykárosodás kiterjedésével valamint a prognózissal (12).

A 2. és a 3. ábra az S-100B és az NSE vérbe történő kiutásának dinamikáját mutatja

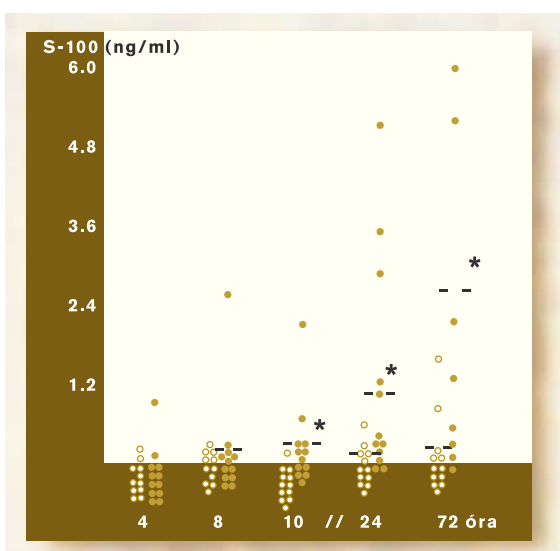


2. ábra: Akut ischaemiás stroke-os betegek S-100B szintjének átlag értékei (\pm SEM, függőleges vonal). Egyik egészséges kontrollban sem lehetett S-100B fehérvét kimutatni. (12)

Mérhető S-100B szintet találtak a stroke-os betegek 71%-ában, míg a kontrollok közül egyben sem. Az NSE mind a betegeknél, mind a kontrollokban mérhető volt, de a betegek 8, 10, 24 és 72 órás értékei emelkedtek voltak.



3. ábra: Akut ischaemiás stroke-os betegek NSE szintjének átlag értékei (\pm SEM, függőleges vonal). Az árnyékolt terület a normál kontrollok \pm 2SD tartományát mutatja. (12)



4. ábra: Az 5 cm³-nél nagyobb agyi laesiót (üres körök) és az 5 cm³-nél kisebb agyi laesiót (telt körök) szenvedett betegek S-100B koncentrációi. *P<0.05 (12)

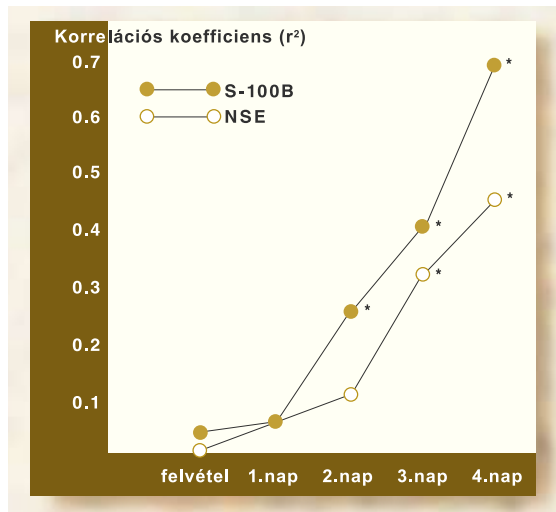
Az S-100B szint korrelált az agykárosodás kiterjedésével azoknál a nagy infarktust szenvedett betegeknél, akiknél a 10, a 24 és a 72 órás érték szignifikánsan emelkedett volt. Továbbá az S-100B korrelációt mutatott a 10, 24 és 72 órás, neurológiai kimenetelt mutató pontokkal.

Az S-100B és az NSE előrejelzi a stroke-ot követő neurológiai és neuropszichológiai kimenetelt

Egy tanulmányban, mely a neuropszichológiai kimenetelt vizsgálta, a maximális S-100B koncentrációt a kezdettől számított 2. napon, míg a maximális NSE koncentrációt 18 óra múlva észlelték, mely után egy második emelkedést követően történt csökkenés. Az S-100B késői csúcsa a patofiziológiai kaskád késői válaszát és a microglia ischaemiára adott reakcióját tükrözheti.

Az összes beteg neurológiai és átfogó neuropszichológiai vizsgálaton esett át. A neurológiai deficit mennyiségi meghatározásához a National Institute of Health Stroke Skálát (NIHSS) használták. Az NIHSS pontok állandó és szignifikáns javulást mutattak a felvétel és az elbocsátás között.

Az 5. ábra azokat a kedvezőtlen neurológiai prognózisú betegeket mutatja, akiknél szignifikánsan magasabb és hosszabb ideig tartó S-100B és NSE kiáramlás volt észlelhető. Egy további elemzés azonban felfedte, hogy csak az akut stroke-ot követő 2-4. napon mért S-100B koncentráció nyújt egyértelmű információt a kibocsátáskor észlelt



5. ábra: Az elbocsátáskor észlelt NIHSS pontok és az S-100B fehérje valamint az NSE felszabadulás közötti korrelációs koefficiensek. * $P < 0.01$ (7)

neurológiai státuszra és funkcionális károsodásra vonatkozóan.

A laesio kiterjedése szignifikánsan korrelált mindkét marker szérumszintjével. Az S-100B és az NSE szérumszintje valamint kinetikája magas prediktív értéket adott az akut stroke-ot követő korai neuropszichológiai kimenetel vonatkozásában.

Irodalom

1. Murray CJL, Lopez Ad. Lancet 1997;349: 1269-76.
2. Warlow CP. Lancet. 1998;352:(suppl III) 1-4.
3. Hill MD, Hachinski V. Lancet 1998;352: (suppl III) 10-14.
4. Abrahá HD et al. Ann Clin Biochem. 1997;34: 366-370.
5. Büttner T et al. Stroke. 1997;28:1961-1965.
6. Schaarschmidt H et al. Stroke. 1994;24: 554-565.
7. Wunderlich T et al. Stroke. 1999;30:1190-1195.
8. Butterworth RJ et al. Stroke. 1996;27:2064-2068.
9. Cunningham RT et al. Eur J Clin Invest. 1996;26:298-303.
10. Missler U et al. Stroke. 1997;28:1956-1960.
11. Cunningham RT et al. Eur J Clin Invest 1991; 22:497-500.
12. Fassbender K et al. Eur J Neurol Sci. 1997;148: 101-105.
13. Schäfer BW, Heinzmann CW. Trends Biochem Sci. 1996;21:134-14.
14. Donato R, Biochimica et Biophysica Acta. 1999; 1450, 191-231.
15. Zimmer DB et al. Brain Res Bull. 1995;37: 417-429
16. Marangos PJ. Annu Rev Neurosci. 1987;10: 269-295
17. Barone FC et al. Brain Res. 1993;623:77-82
18. Hermann M, et al., J Neurotrauma. 2000;17 (2):113-22.
19. Raabe A, et al., Neurosurgery. 1999;45(3), 477-483.
20. Raabe A, et al., Br J Neurosurg. 1999;13(1), 56-59.
21. Woertgen et al. J Trauma. 1999;47(6):1126-30.
22. Ingebrigtsen T, et al., Neurosurgery. 1999; 45(3), 468-476.
23. Martens P, et al. Stroke. 1998;11:2363-2366.
24. Rosén H et al. Stroke. 1998;29:473-477

Összefoglalás



Az NSE és az S-100B szérumban koncentrációja gyakran megemelkedik akut stroke-ot követően (4-12).



Az S-100B szintje jól korrelál a laesio kiterjedésével, az NSE koncentrációja azonban nem minden esetben (4,9).



Az S-100B szintje jól korrelál a kórházból történő elbocsátáskor észlelt neurológiai, funkcionális és neuropszichológiai kimenetellel (7).



A magas NSE érték a rossz klinikai prognózis előrejelzője lehet, melyet a Glasgow Outcome Score (GOS) meghatározásával igazoltak (6).



A stroke után minimum 48 óra elteltével az NSE szérumban koncentráció harmadik emelkedése az ödéma és a fokozódó intracranialis nyomás okozta sejtkárosodás indikátora lehet (6).



LIAISON®

S100

NSE

Kiszerezés

Reagens integrál
100 méréshez

Reagens integrál
100 méréshez

Teszt alapelv:

kétlépéses immunolumi-
nometrikus szendvics
assay, antitesttel bevont
mágneses részecskékkel

egylépéses immunolumi-
nometrikus szendvics
assay, antitesttel bevont
mágneses részecskékkel

Mintatérfogat:

100 μ l

25 μ l

Inkubációs idő:

20 perc

10 perc

Mérési idő:

3 mp

3 mp

Mintaanyag:

szérum, CSF

szérum

Mérési tartomány:

0,02-30 μ g/l

0,04-200 μ g/l

Normál tartomány:

< 0,15 μ g/l

0 -12,5 μ g/l

Kimutatási határ:

< 0,02 μ g/l

< 0,04 μ g/l

Intra-assay CV:

< 6%

< 4%

Inter-assay CV:

<10%

< 6%

Laborexpert
Kft.

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