

NEUROMARKERIAI

**Alina Vilké^{1,3}, Milda Juškė², Petras Petkevičius², Ilona Šuškevičienė¹, Diana Bilskienė¹,
Andrius Macas¹**

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Anesteziologijos klinika,

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakultetas,

³Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Neuromokslų institutas

Raktažodžiai: neuromarkeriai, biocheminiai žymenys, galvos ir nugaros smegenų trauma, S100B baltymas, glijos rūgštinis fibrilinis baltymas, neuronų specifinė enolazė, pagrindinis mielino baltymas, smegenų neurotrofinis faktorius.

Santrauka

Centrinės nervų sistemos (CNS) traumas yra reikšminga sergamumo ir mirtingumo priežastis visame pasaulyje. Įvykus CNS pažeidimui, siekiama papildyti diagnostikos galimybes įvairiais biocheminiais žymenimis (neuromarkeriais), kurie padėtų nustatyti ir įvertinti traumos sunkumą, paciento išgyvenamumą bei baigtis. Pagrindiniai kriterijai, kurie keliami neuromarkeriams, yra aukštas specifiskumas ir jautrumas po smegenų traumos, ankstyvas jų atsiradimas kraujo serume ar likvoro.

Šiuo metu yra keletas žymenų, kurie naudojami klinikinėje praktikoje: S100B baltymas, GFAP (glijos rūgštinis fibrilinis baltymas), NSE (neuronų specifinė enolazė), MBP (pagrindinis mielino proteinas). Taip pat intensyviai tyrinėjami, bet kol kas naudojami retai BDMF (smegenų neurotrofinis faktorius), NF (neurofilamentinis) baltymas, interleukinas 1, interleukinas 6 bei Tau baltymas.

Biocheminiai žymenys laikomi paprastu ir greitai diagnostiniu metodu, kuris palengvina gydymo procesą. S100B ir GFAP – astrocitų, NSE – neuronų, MBP – aksonų pažeidimo žymenys. Atsiradus kai kurių neuromarkerių koncentracijos kraujo serume tyrimo metodams, problema tampa gautų rezultatų interpretacija. Tačiau klinikinių tyrimų metu vis daugiau duomenų pateikiama apie šių markerių specifiskumą ir jautrumą nustatant CNS traumas apimtį bei baigtis.

Įvadas

Centrinės nervų sistemos (CNS) trauma yra aktuali medicininė ir socialinė problema visame pasaulyje, ši trauma yra reikšminga sergamumo ir mirtingumo priežastis suaugusiems bei mirties priežastis vaikystėje (1). Galvos traumos paplitimo vidurkis publikuotoje medicininėje literatūroje yra 218/100 000 gyventojų pasaulyje ir 1370/100 000 gyventojų Lietuvoje 2001 metais. Jungtinėse Amerikos Valstijose CNS traumas sudaro apie 40 proc. visų ūminių sužeidimų mirčių.

Pagrindiniai CNS traumas diagnostiniai kriterijai yra paciento apklausa, klinikinė – neurologinė apžiūra bei vaizdiniai galvos ar nugaros smegenų tyrimai: kompiuterinė tomografija ir branduolinis magnetinis rezonansas. Biocheminiai žymenys yra dažnai naudojami įvairių organų pažeidimui įvertinti, kaip diagnostiniai kriterijai (1, 22, 36). Pavyzdžiui, miokardo infarktui nustatyti naudojamas troponino I tyrimas, inkstų funkcijai įvertinti matuojamas kreatinino ir šlapalo kiekis kraujyje. Esant CNS pažeidimui taip pat siekiama papildyti diagnostikos galimybes įvairiais biocheminiais žymenimis (neuromarkeriais), kurie padėtų nustatyti ir įvertinti traumos sunkumą, paciento išgyvenamumo prognozę bei baigtis (1, 35, 36). Pagrindiniai kriterijai, kurie keliami neuromarkeriams, yra aukštas specifiskumas ir jautrumas po smegenų traumas, ankstyvas jų atsiradimas kraujo serume, likvoro ar šlapime (35). Taip pat jie turėtų išsiskirti ar susidaryti tik po negrįžtamo CNS audinio pakenkimo, koreliuoti su pažeidimo laipsniu ir turėti mažą kintamumo priklausomybę nuo amžiaus bei lyties. Jau yra keletas žymenų, kurie naudojami klinikinėje praktikoje: S100B baltymas, GFAP (glijos rūgštinis fibrilinis baltymas), NSE (neuronų specifinė enolazė). Be to, intensyviai tyrinėjami BDMF (smegenų neurotrofinis faktorius), NF (neurofilamentinis) baltymas, MBP (pagrindinis mielino proteinas), interleukinas 1, interleukinas 6 bei Tau

baltymas, tačiau klinikinėje praktikoje jie naudojami retai. Tobulėjant mediciniams tyrimams stengiamasi atrasti idealų neuromarkerį smegenų sužalojimui įvertinti (1, 6, 7).

Sunkios galvos smegenų traumas metu biocheminių žymenų panaudojimas leidžia įvertinti paciento būklės sunkumą bei prognozuoti baigtis. Kliniškai dažnai šie pacientai būna nesąmoningi, seduoti ir/ar mechaniškai ventiliuojami, todėl tradicinius visus klinikinio ištyrimo metodus ne visada galima pritaikyti. Glazgo komų skalė (GKS), Maršalo KT klasifikacija, vyzdžio reakcija į šviesą, intrakranijinė hipertenzija, galvos smegenų hipoperfuzija ir hipoksija – tradiciniai klinikiniai metodai, leidžiantys įvertinti ligos eigą ir galimus rezultatus. Neurochirurginės ir/arba neurologinės intensyviosios terapijos pacientui svarbu ne tik įvertinti pirminį CNS pažeidimą, bet ir prognozuoti antrines komplikacijas, panaudojant biocheminius žymenis (1, 6).

Tačiau sunku pilnai įvertinti pirminį smegenų sužalojimo mastą, nustatyti antrinius pažeidimus, todėl negalima vadovautis vien tik klinikinio įvertinimu bei neurovizualiniais metodais, prognozuojant galutinius rezultatus (5, 6). Biocheminiai žymenis laikomi paprastu ir greitai diagnostiniu metodu, kuris palengvina tikslio gydymo paskyrimą ir jam reikalingų pagrindinių medicinos išteklių paskirstymą (5).

Straipsnio tikslas – apžvelgti medicininės mokslinės literatūros duomenis apie biocheminių žymenų panaudojimą galvos ir nugaros smegenų traumų metu paciento būklės sunkumui ir prognozei vertinti.

Tyrimo objektas ir metodas

Atlikta medicininių mokslinių tyrimų, straipsnių apžvalga bei analizė ir iš viso peržiūrėta 102 mokslinės literatūros darbai, kurie atitinka nagrinėjamą temą. Atrinktos 37 publikacijos, kuriose pateikiami tyrimai, susiję su biocheminių žymenų panaudojimu CNS traumas metu. Nagrinėjamos temos informacija susisteminta ir pateikta straipsnyje. Informacijos ieškota Google Scholar, PubMed duomenų bazėse.

S100B baltymas. Baltymas S100B šiuo metu yra intensyviausiai tyrinėjamas biocheminis žymuo, sukaupia daugiausia duomenų apie jo panaudojimą valdyti CNS traumą. Tai mažos molekulinės masės (21 kDa) baltymas, priklausantis S100 baltymų grupei. Jį išskiria astrocitai, Švano ląstelės, melanocitai, chondrocitai, adipocitai, griaučių skersaruožiai raumenys, satelitinės ląstelės bei kai kurios neuronų populiacijos. Gyvavimo pusperiodis nuo 30 iki 97 minučių. Nustatyta, kad S100B baltymas, reaguodamas su efektoriniais baltymais, reguliuoja intraląstelinius procesus: fermentų aktyvumą, ląstelės citoskeleto struktūrą, ląstelės augimą, diferenciaciją bei kalcio homeostazę. Ta-

čiau rasta, kad dalis S100B yra išskiriama už ląstelės ribų, todėl normoje nustatoma nedidelė jo koncentracija kraujyje ir CNS skystyje (apie 0,005 $\mu\text{g/l}$) (2-4, 7). Ekstraląstelinis S100B veikia kaip ląstelių proliferacijos ir migracijos stimulatorius bei kaip apoptozės ir diferenciacijos inhibitorius (saugo neuronus nuo toksinio glutamato poveikio ir stimuliuoja jo sunaudojimą smegenų glijos ląstelėse) (7). Todėl manoma, kad šis baltymas dalyvauja smegenų, kremzlės ir griaučių skersaruožių raumenų vystymesi bei regeneracijoje, pavyzdžiui, astrocitų aktyvacijoje po CNS, neurodegeneracinių ligų metu, kardiomiocitų remodelacijoje po miokardo infarkto, taip pat melanomos bei gliomos genezėje (2, 3, 6, 36). Tyrimai rodo, kad S100B koncentracija kraujyje ar likvoro koreliuoja su CNS traumas sunkumu ir bloga baigtimi. Pradinė S100B koncentracija priklauso nuo traumas sunkumo, jo išsiskyrimas vyksta ir galima pastebėti apie 4 paras (7), todėl labai sunku nustatyti tikslią vertę, nuo kurios jau reikėtų tikėtis prastos baigties. Nepaisant to, yra atlikta daugybė tyrimų, kuriuose pateikiamos S100B apatinės ribos rekomendacijos.

CNS traumas baigtims nustatyti naudojama Glazgo baigčių skalė (GIS) (angl. *Glasgow Outcome Scale*), kurios 1, 2 ir 3 reikšmės priskiriamos prie nepageidaujamų baigčių. 1999 metais Raabe su bendraautorais nustatė stiprią koreliaciją su nepageidaujamomis baigtimis, kai serumo S100B koncentracija yra 2,5 $\mu\text{g/l}$ ir daugiau (14, 15). Tais pačiais metais Woertgen su kolegomis paskelbė, kad S100B koncentracijai serume esant 2 $\mu\text{g/l}$ ir daugiau stebima stipri koreliacija su nepageidaujamomis baigtimis (35). Po trijų metų Mussack su bendradarbiais nustatė, kad per 12 val. po CNS pažeidimo ištyrus serumo S100B koncentraciją ir radus 0,59 $\mu\text{g/l}$ ir daugiau, galima tikėtis nepageidaujamų baigčių per 1 metus po traumas (100 proc. specifškumu). 2008 metais Nysten su bendraautorais paskelbė, kad pacientui priėmimo metu ištyrus S100B koncentraciją kraujyje serume ir radus 0,55 $\mu\text{g/l}$ ir daugiau, su 100 proc. specifškumu galima tikėtis nepageidaujamų baigčių per 1 metus po traumas (8). Vieną iš naujausių kohortinių studijų 2010 metais atliko Vos su bendraautorais, kurios metu nustatė, jei S100B koncentracija serume paciento priėmimo metu yra 1,13 $\mu\text{g/l}$ ir daugiau, galima tikėtis nepageidaujamų traumas baigčių per 6 mėnesius (88 proc. jautrumu ir 43 proc. specifškumu) (9).

Atliekant mokslinius tyrimus didelis dėmesys kreipiamas į S100B koncentracijos keitimąsi kraujyje serume ir likvoro. Tai yra svarbu, nes pradinis S100B koncentracijos dydis kiekvienos traumas atveju gali skirtis, priklausomai nuo traumas sunkumo, tačiau koncentracijos kitimų dinamika gali vesti prie tam tikrų išvadų. Anksčiau minėtas Nysten su kolegomis viename iš savo darbų tyrė koreliaciją

1 lentelė. Biocheminių žymenų (neuromarkerių) savybės

	S100B	GFAP	NSE	MBP
Molekulinė masė	21 kDa	40-53 kDa	70 kDa	18,5 kDa
Pažeidimo žymuo	Astroцитai, Švano ląstelės	Astroцитai	Neuronai, neuroektoderminės ląstelės	Oligodendrocitai, Švano ląstelės
Gyvavimo pusperiodis	30-97 minutės	7,5 dienos	48 valandos	19-22 dienos
Tiriama	Kraujo serume ir likvoro	Kraujo serume ir likvoro	Kraujo serume ir likvoro	Kraujo serume ir likvoro
Norma	0,005 µg/l kraujo serume	-	iki 13 µg/l kraujo serume	iki 4 ng/ml likvoro
Pradinė vertė	0,5 µg/l	1,5 µg/l	1,5 µg/l	4 ng/ml likvoro
Specifiškumas (<i>GNS traumos metu</i>)	100 proc.	100 proc.	100 proc.	-
Jautrumas (<i>GNS traumos metu</i>)	88 proc.	100 proc.	100 proc.	-
Padidėjimo pikas	1-4 dieną	1-4 dieną	~3 dieną	2-6 dieną
Nepalankios baigtys (NI)	2-2,5 µg/l ir daugiau ¹	6,98 µg/l ir daugiau ²	22,8 µg/l ir daugiau ³	4-8 ng/ml ⁴
Eliminacija	Per inkstus	-	-	-
Prognozė (kada galime tikėtis nepalankių baigčių)	Po 12 val. konc. išliekant 0,55-0,59 µg/l	Daugiau nei 1,5 µg/l, tiriant pirmąsias 6 valandas po CNS traumos	Konc. kraujo serume išliekant padidėjusiai 6 val. po CNS traumos	Kraujo serume konc. padidėjimui išliekant 2 savaites

¹per pirmąsias 12 val. po traumos; ²per pirmąsias 4 d. po traumos; ³nustatytos prastesnės baigtys nei pacientų, turėjusių 9,8 µg/l konc.; ⁴tokia koncentracija būdinga išsėtinei sklerozei, CNS traumai, insultui, infekcijai - trūksta infomacijų

tarp maksimalių S100B reikšmių serume ir baigčių. Mokslininkai teigė, kad maksimalios S100B koncentracijos statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp pacientų su nepalankiomis ir palankiomis baigtimis (8). Olivecrona su bendraautoriais atliko dvigubai aklą, atsitiktinių imčių, prospektyvinę studiją ir nustatė, kad serumo S100B koncentracija koreliuoja su intrakranijinio slėgio duomenimis pirmąsias 12 val. po traumos (10). Bohmer su bendraautoriais tyrė 20 pacientų, patyrusių sunkią CNS traumą, likvorą ir nustatė, kad S100B koncentracijos pakilimai per pirmąsias tris dienas nuo traumos leidžia spėti apie besivystančią smegenų mirtį (11).

Nepaisant anksčiau minėtų tyrimų, atlikta studijų, kurios paneigia S100B prognostinę CNS traumos baigčių reikšmę. Tas pats Olivecrona su bendraautoriais nustatė, kad nėra statistiškai reikšmingos koreliacijos tarp serumo S100B koncentracijos ir GIS (10). Bellander su kolegomis nerado statistiškai reikšmingos koreliacijos nei tarp serumo, nei tarp CNS likvoro S100B koncentracijų su GIS (12). Todėl autoriai teigia, kad S100B nėra vertingas prognostinis veiksnys baigtims po sunkios CNS traumos.

Glijos rūgštinis fibrilinis baltymas (GFAP) (angl. *Glial Fibrillary Acidic Protein*). Pirmą kartą išskirtas neuroimunologo Lawrence F. Eng su kolegomis 1971 metais GFAP ilgai buvo paliktas užmarštyje, nes trūko patikimų ir greitų metodų jo koncentracijai serume nustatyti. Tačiau pastaruoju metu atsiradus patikimoms komercinėms priemonėms biocheminio žymens nustatymui šio baltymo tyrimai suaktyvėjo (27).

GFAP yra 40-53 kDa monomerinis baltymas, pagrindinė diferencijuotų astrocitu citoskeleto sudedamoji dalis. Šis baltymas yra specifiskiausias smegenims iš visų neuromarkerių ir išsiskiria į kraują bei likvorą tik po astrocitu mirties. Jo gyvavimo pusperiodis apie 7,5 dienos. Tai rodo, kad GFAP galėtų būti geresnis neuromarkeris smegenų pažeidimui nustatyti ir baigtims prognozuoti, nei S100B (23). Eng su bendraautoriais atliktų tyrimų metu nustatyta, kad galvos ir aukštesniųjų nugaros smegenų segmentų pažeidimo metu (dėl traumos, ligos ar kt.) astroцитai reaguoja, sukeldami astrogliozę. Šis procesas yra ne kas kita, o padidėjusi GFAP baltymo sintezė arba padidėjęs GFAP

reaktyvumas su GFAP antikūnais. Kitaip tariant, tai yra apsauginė glijos ląstelių reakcija į pažeidimą, stengiantis jį pašalinti suaktyvėjusia GFAP sinteze. Atlikus daug tyrimų, siekiant išsiaiškinti GFAP naudą, prognozuojant CNS traumas baigtis, Pelinka su bendraautoriais nustatė, kad GFAP buvo geresnis prognostinis neuromarkeris, nustatant nepalankias CNS traumas baigtis, nei S100B, tačiau tik per pirmąsias 12 val. po traumas (apatinė riba 1,5 µg/l, jautrumas ir specifiskumas 100 proc.) (28). Tiriant vėliau nei po 12 val., S100B parodė geresnius prognostinius rezultatus. Nysten su bendraautoriais 2008 metais tyrė GFAP koncentracijas kraujo serume CNS traumas metu ir siekė nustatyti biomarkerio reikšmes, kurios padėtų prognozuoti baigtis. Rezultatai parodė, kad pacientams, kurių GFAP koncentracijas kraujo serume buvo padidėjusi 10 – 100 kartų ir buvo daugiau 6,98 µg/l, tiriant per pirmąsias 4 dienas po traumas, baigtys buvo nepalankios. Visi pacientai, kuriems GFAP koncentracija kraujo serume rasta didesnė nei 15,04 µg/l, mirė (31). Wiesmann su kolegomis 2010 metais nustatė koreliaciją tarp serumo GFAP ir nepalankių baigčių pagal GIS, tačiau tik per pirmąsias 6 valandas po traumas (32). Vos su bendraautoriais savo tyrimais apibendrino anksčiau minėtuosius tyrimus ir nustatė, kad GFAP koncentracija kraujo serume daugiau nei 1,5 µg/l, tiriant pirmąsias 6 valandas po CNS traumas, yra stiprus nepalankių baigčių prognostinis veiksnys.

Neuronų specifinė enolazė (NSE) (angl. *Neuron Specific Enolase*). NSE – gliukozės metabolizme dalyvaujantis viduląstelinis fermentas – enolazė (2-fosfo-D-glicerato hidrolazė), kurios molekulinis svoris 70 kDa. Egzistuoja keli šio fermento dimeriniai izofermentai ($\alpha\gamma$ ir $\gamma\gamma$ formos).

NSE randamas neuronuose bei neuroektoderminėse ląstelėse (1, 7), aptinkama eritrocituose (12), todėl hemolizė gali iškreipti tyrimų rezultatus (7). Įvykus neuronų pažeidimui, NSE galima aptikti tiek veninio kraujo serume (5), tiek likvore. Šio biomarkerio gyvavimo pusperiodis – 48 valandos. Serumo NSE yra diagnostinis ir prognostinis rodmuo, kurio kiekis koreliuoja su smegenų pakenkimo apimtimi (5, 13). Sveikame organizme aptinkamas normalus NSE kiekis yra mažesnis nei 13 µg/l., t.y. NSE koncentracija sveikame organizme arba esant gerybinei ligos eigai yra maža. Jo padidėjimas nustatomas pacientams, turintiems piktybinių neuroendokrinių navikų, smulkiųjų ląstelių plaučių karcinomos, neuroblastomos atvejais (1), taip pat išstikus išeminiam ir/ar hemoraginiam insultui, esant meningoencefalitui ar įvykus CNS traumai (13).

Schoerhuber su bendraautoriais atliko tyrimą, kurio metu ištyrė NSE kiekį kraujo serume po gaivinimo dėl širdies sustojimo po 6, 12, 24 ir 72 valandų. Tyrimo rezultatai parodė, kad padidėjusi NSE koncentracija pirmąsias 3

paras (72 valandas) po gaivinimo yra hipoksinio smegenų pažeidimo prognostinis rodiklis, nes NSE koncentracija sisteminėje kraujotakoje koreliuoja su pacientų baigtimis. Pacientai, kurių baigtys buvo nepalankios, turėjo aukštesnes NSE vertes po 12, 24, ir 72 valandų po gaivinimo, negu pacientai su palankiomis baigtimis.

Pagrindinis rodmuo, kuris parodo neurologines baigtis yra NSE vertė po 72 valandų. Teigiama, kad NSE yra idealus neuromarkeris neuronų pažeidimui įvertinti, nes tai yra specifinis neuronų elementas ir turi mažas koncentracijos ribas nervų sistemoje. Pavieniai įvykiai, kurių metu nustatoma padidėjusi NSE koncentracija serume, kaip, pavyzdžiui, smulkiųjų ląstelių plaučių karcinomos arba neuroblastomos, pasitaiko pakankamai retai, kad sutrikdytų prognostinį neuromarkerio įvertinimą (22). Zahra su bendraautoriais ištyrė 45 pacientus, kuriuos suskirstė į dvi grupes: patyrusius vidutinio sunkumo ar sunkią ($n=14$, $GKS < 12$) ir lengvą CNS traumą ($n=31$, $GKS > 12$). Tyrimo rezultatai parodė, NSE koncentracija serume, po vidutinio sunkumo ir sunkios CNS traumas ($22,8 \pm 13,3$) buvo reikšmingai didesnė nei lengvos CNS traumas metu ($9,8 \pm 7,7$) ($p < 0,01$). Guezel, Rothoeral, Herrmann ir kiti bendraautoriai nustatė, kad NSE koncentracija buvo žymiai didesnė pacientams, patyrusiems sunkų galvos smegenų pažeidimą, kai GKS mažiau 8 balų (5).

Pagrindinis mielino proteinas (MBP). MBP – tai baltymas, kuris dalyvauja mielinizacijos procese, todėl jo geno ekspresija vyksta melanocitinio tipo ląstelėse. Centrinėje nervų sistemoje MBP baltymo modifikacijos yra įvairios, bet pagrindinė forma 18,5 kDa (170 liekanų). Jis yra mielino apvalkalo oligodendrocitų ir Švano ląstelių sudedamoji dalis. MBP padeda išlaikyti tinkamą mielino struktūrą ir sąveikauja su mielino membranos lipidais. Tai – aksonų pažeidimo žymuo (26, 33). Šis baltymas nustatomas kraujo serume (ELISA metodu) ir likvore (25, 29). Jo gyvavimo pusperiodis 19–22 dienos. Nustatyta, kad po ūmaus neurologinio pažeidimo MBP pirmiausia atsiranda likvore ir tik po to patenka į bendrąją kraujotaką (34).

Normali MBP vertė likvore yra mažiau nei 4 ng/ml. Nors šis dydis gali skirtis dėl įvairių laboratorijų metodikų, gautus rezultatus būtinai turi interpretuoti gydytojas. Dažniausiai padidėjęs MBP kiekis (4–8 ng/ml) yra būdingas tam tikroms neurologinėms ligoms ir būklėms: išsėtinei sklerozei, CNS kraujavimui, encefalopatijoms, esant CNS infekcijai, traumai ar insultui. Jei MBP kiekis yra didesnis nei 9 ng/ml, nustatomi aktyvūs demielinizacijos procesai (25).

Pacientams, kurie patyrė sunkų smegenų pažeidimą, vidutinė MBP koncentracija būna padidėjusi iš karto ir išlieka aukšta apie dvi savaites po traumas. Jei pacientams nustatoma subdurinė ir/arba epidurinė hematoma, bet nėra

padarytos žalos intracerebrinėms struktūroms, MBP vertė padidėja tik 4–6 dienomis ir yra susijusi su nepalankiomis baigtimis. Atlikti tyrimai parodė, kad pacientų su geromis CNS traumos baigtimis MBP kiekis buvo panašus, kaip ir tyrimo kontrolinės grupės MBP kiekis. MBP koncentracijos padidėjimo pikas reikšmingas antrą šeštą dienomis po galvos smegenų traumas (30). Yamazaki su bendraautoriais nustatė koreliaciją tarp MBP koncentracijos kraujo serume ir galvos smegenų traumas sunkumo bei pažeidimo po ūminio insulto (34). Taigi, MBP ištyrimas kraujo serume gali būti naudingas vertinant pacientų galvos smegenų pažeidimo sunkumą ir jų baigtis (30).

Kiti nespecifiniai neuromarkeriai. Mokslininkai ieško ir intensyviai tiria įvairius neuromarkerius, tačiau ne visų neuromarkerių specifiškumas ir jautrumas CNS traumos sunkumo ir prognozės vertinimui yra išnagrinėtas pakankamai. Vienas iš tokių yra smegenų neurotrofinis faktorius (BDNF) (angl. *Brain-derived neurotrophic factor*). Šis baltymas randamas galvos ir nugaros smegenyse. Jis skatina neuronų augimą, vystymąsi bei diferenciaciją (16, 17). Baltymas aktyvus neuronų sinapsėse ir didina neuronų plastiškumą. BDNF randamas įvairiose ląstelėse ne tik centrinėje nervų sistemoje, motoriniuose neuronuose ar glijos ląstelėse, bet ir inkstų, prostatos, tinklainės audiniuose, žmogaus seilėse (17). Itin didelės jo koncentracijos yra hipokampe, žievėje ir mokymosi, atminties, aukštesnio mąstymo smegenų zonose (16, 18, 19). BDNF dalyvauja formuojantis ilgalaikiai atminčiai (16, 20). BDNF baltymas dalyvauja smegenų senėjimo ir pažinimo procesuose. Sveikiems asmenims nustatyta normali jo serumo koncentracija $23,11 \pm 5,90$ ng/mL (21). Maža cirkuliuojančio BDNF koncentracija buvo rasta pacientams, sergantiems išemine širdies liga, 2 tipo cukriniu diabetu, Alzheimerio liga, depresija, metaboliniu sindromu, ūminių vainikinių arterijų sindromu, esant fiziniam neveiklumui. Sumažėjusi serumo BDNF koncentracija susijusi su padidėjusia insulto/trumpalaikiu smegenų išemijos (TSI) priepuolio rizika per 10 metų, didesne baltosios medžiagos sutankėjusia zona, prasčiau vizualine atmintimi (16). Kitas plačiau nagrinėjamas neuromarkeris yra kraujagyslių endotelio augimo faktorius (VEGF) (angl. *Vascular Endothelial Growth Factor*). VEGF – lokalizuojasi kraujagyslių endotelio ląstelėse ir dalyvauja neuronų vystymesi, palaiko jų plastiškumą, skatina neurogenezę ir angiogenezę. Didesnė VEGF koncentracija nustatoma pacientams sergant arterine hipertenzija, 2 tipo cukriniu diabetu, vainikinių arterijų liga, taip pat rūkantiems, nutukusiems, turintiems visus rizikos veiksnius, susijusiais su insulto išsivystymu (16). VEGF pasižymi neuroprotektinėmis savybėmis, nes slopina apoptozę, skatina astroцитų, mikroglijos, žievės neuronų augimą embri-

genezės bei suaugusiųjų neurogenezės metu. Pacientams, turintiems kraujagyslių ligų rizikos veiksnius, sergantiems ateroskleroze ir smegenų kraujagyslių liga, stebima sumažėjusi BDNF ir padidėjusi cirkuliuojančio VEGF koncentracija. BDNF ir VEGF biologinių žymenų nustatymas gali pakeisti tradicinių insulto/TSI priepuolio rizikos veiksnių vertinimą.

Taip pat tyrimuose dažnai minimi NF (angl. *Neurofilament protein*), interleukinas 1, interleukinas 6 bei Tau baltymas. Tačiau nepakanka mokslinių tyrimų ir publikuotos mokslinės literatūros duomenų tinkamai išnagrinėti šiuos neuromarkerius.

Apibendrinimas

Galvos ir nugaros smegenų pažeidimo sunkumo vertinimas yra klinikinio valdymo, gydymo efektyvumo ir prognozės esmė. Klinikinio ištyrimo, neuromonitoringo, modernių neurovizualinių metodų dažnai nepakanka kokybiškai ir kiekybiškai įvertinti CNS sužalojimo sunkumą, todėl vien tik jais negalime vadovautis prognozuojant galutinius paciento išgyvenamumo rezultatus. Biologinių žymenų panaudojimo galimybės darosi vis platesnės, tačiau kol kas jie retai taikomi klinikinėje praktikoje, nes nėra pakankamai ištirtos neuromarkerių savybės. Atsiradus kai kurių neuromarkerių koncentracijos kraujo serume tyrimo metodams, problema tampa gautų rezultatų interpretacija. Nustatant neuromarkerių vertes kraujo serume, tiriamiesiems tirti ir likvoro mėginiai. Kai kurie tyrėjai mano, kad likvoro yra didesnis neuromarkerių jautrumas ir specifiškumas, nei kraujo serume, dėl anatominės veiksnių ir kad tiriamiesiems baltymams nereikia įveikti kraujo-smegenų barjero (24).

Apžvelgus mokslinę literatūrą, galime pastebėti, kad patikimiausi neuromarkeriai kol kas yra S100B, NSE, GFAP ir MBP. Klinikinių tyrimų metu vis daugiau duomenų pateikiama apie šių markerių specifiškumą ir jautrumą nustatant CNS traumos apimtį bei baigtis. Kiti mažiau populiarūs neuromarkeriai – BDNF, VEGF, NF, interleukinas 1, interleukinas 6, Tau baltymas nėra pakankamai specifiški ir labiau būdingi neurodegeneracinėms, neuroimuninėms bei psichiatrinėms būklėms, todėl CNS traumos metu tyrinėjami retai.

Literatūra

1. Astrand R, Uden J, Reinstrup P, Romner B. Neuromarkers. Management of severe traumatic brain injury. 2012; 225-229.
2. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc Res Tech*. 2003; 60(6): 540-51.
3. Donato R, Cannon BR, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, Weber DJ, Geczy CL. Functions of S100 Proteins. *Curr Mol Med*. 2013; 13(1):27-57.

4. Romner B, Ingebrigtsen T, Kongstad P, Børgesen SE. Traumatic brain damage: Serum S100 Protein Measurements Related to Neuroradiological Findings. *Journal of Neurotrauma*. 2000; 17(8):641-647.
5. El-Maraghi S, Yehia H, Hossam H, Yehia A, Mowafy H. The prognostic value of neuron specific enolase in head injury. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine*. 2013; 1:25-32.
6. Macas A, Bilskienė D, Gembickij A, Žarskus A, Vilkė A, Rimaitis M, Šuškevičienė I, Rugytė D, Tamašauskas A. Multimodal neuromonitoring. *Acta Medica Lituanica*. 2012; 19(3):180-186.
7. Šuškevičienė I., Nekrašienė M., Rugytė D.Č., Vilkė A., Bukauskas T., Bilskienė D., Macas A. Naujagimių ir kūdikių smegenų ląstelių apoptozė ir perioperacinis periodas: ar yra ryšys? *Sveikatos mokslai*, 2013; 1:133-137.
8. Nylen K, Ost M, Csajbok LZ, Nilsson I, Hall C, Blennow K, Nellgard B, Rosengren L. Serum levels of S100B, S100A1B and S100BB are all related to outcome after severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008; 150:221-227.
9. Vos PE, Jacobs B, Andriessen TM, Lamers KJ, Borm GF, Beems T, Edwards M, Rosmalen CF, Vissers JL. GFAP and S100B are biomarkers of traumatic brain injury: an observational cohort study. *Neurology*. 2010; 75:1786-1793.
10. Olivecrona M, Rodling-Wahlstrom M, Naredi S, Koskinen LO. S100B and neuron specific enolase are poor outcome predictors in severe traumatic brain injury treated by an intracranial pressure targeted therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80:1241-1247.
11. Bohmer AE, Oses JP, Schmidt AP, Peron CS, Krebs CL, Oppitz PP, D'Avila TT, Souza DO, Portela LV, Stefani MA. Neuron-specific enolase, S100B, and glial fibrillary acidic protein levels as outcome predictors in patients with severe traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2011; 68:1624-1631.
12. Bellander BM, Olafsson IH, Ghatan PH, Bro Skejo HP, Hansson LO, Wanecek M, Svensson MA. Secondary insults following traumatic brain injury enhance complement activation in the human brain and release of the tissue damage marker S100B. *Acta Neurochir*. 2011; 153:90-100.
13. Sanchez-de-Toledo J, Chrysostomou C, Munoz R, Lichtenstein S, Sao-Aviles CA, Wearden PD, et al. Cerebral Regional Oxygen Saturation and Serum Neuromarkers for the Prediction of Adverse Neurologic Outcome in Pediatric Cardiac Surgery. *Neurocrit care*. 2013; DOI 10.1007/s12028-013-9934-y.
14. Raabe A, Grolms C, Seifert V. Serum markers of brain damage and outcome prediction in patients after severe head injury. *Br J Neurosurg*. 1999; 13:56-59.
15. Raabe A, Grolms C, Sorge O, Zimmermann M, Seifert V. Serum S100B protein in severe head injury. *Neurosurgery*. 1999; 45:477-483.
16. Pikula A, Beiser AS, Chen TC, Preis SR, Vorgias D, DeCarli C. et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Vascular Endothelial Growth Factor Levels Are Associated With Risk of Stroke and Vascular Brain Injury. *Stroke*. 2013; 44:2768-2775.
17. Mandel AL, Ozdener H, Utermohlen V. Identification of Pro- and Mature Brain-derived Neurotrophic Factor in Human Saliva. *Arch. Oral Biol*. 2009; 54(7):689-95.
18. Acheson A, Conover JC, Fandl JP, DeChiara TM, Russell M, Thadani A, Squinto SP, Yancopoulos GD, Lindsay RM. A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death. *Nature*. 1995; 374(6521):450-3.
19. Yamada K, Nabeshima T. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes. *J. Pharmacol. Sci*. 2003; 91(4):267-70.
20. Bekinschtein P, Cammarota M, Katche C, Slipczuk L, Rossato JI, Goldin A, Izquierdo I, Medina JH. BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008; 105(7): 2711-6.
21. Yoshida T, Ishikawa M, Niitsu T, Nakazato M, Watanabe H, Shiraishi T. et al. Decreased Serum Levels of Mature Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), but Not Its Precursor proBDNF, in Patients with Major Depressive Disorder. *PLoS ONE* 2012; 7(8):e42676/1-6.
22. Schoerhuber W, Kittler H, Sterz F, Behringer W, Holzer M, Frossard M. et al. Time Course of Serum Neuron-Specific Enolase A Predictor of Neurological Outcome in Patients Resuscitated From Cardiac Arrest. *Stroke*; 1999; 30:1598-1603.
23. Eng LF. Glial fibrillary acidic protein (GFAP): the major protein of glial intermediate filaments in differentiated astrocytes. *J Neuroimmunol*, 1969; 8:203-214
24. Berger RP, Dulani T, Adelson PD, Leventhal JM, Richichi R, Kochanek PM. Identification of Inflicted Traumatic Brain Injury in Well-Appearing Infants Using Serum and Cerebrospinal Markers: A Possible Screening Tool. *Pediatrics* 2006; 117:325-333.
25. Greene DN, Schmidt RL, Wilson AR, et al. Cerebrospinal Fluid Myelin Basic Protein Is Frequently Ordered but Has Little Value. *Am J Clin Pathol*. 2012; 138:262-272.
26. Sakamoto Y, Kitamura K, Yoshimura K, Nishijima T, Uyemura K. Complete amino acid sequence of PO protein in bovine peripheral nerve myelin. *J. Biol. Chem*. 1987; 262(9):4208-14.
27. Eng LF, Ghirnikar RS, Lee YL. Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969-2000). *Neurochem Res*. 2000; 25:1439-1451.
28. Pelinka LE, Kroepfl A, Leixnering M, Buchinger W, Raabe A, Redl H. GFAP versus S100B in serum after traumatic brain injury: relationship to brain damage and outcome. *J Neurotrauma*. 2004; 21:1553-1561.
29. O'Connor KC, Chitnis T, Griffin DE, Piyasirisilp S, Bar-Or A, Khoury S, Wucherpfennig KW, Hafler DA. Myelin basic protein-reactive autoantibodies in the serum and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients are characterized by low-affinity interactions. *J Neuroimmunol*. 2003; 136(1-2):140-8.
30. Thomas DGT, Palfreyman JW, Ratcliffe JG. Serum-myelin-basic-protein assay in diagnosis and prognosis of patients with head injury. *The Lancet*. 1978; 311:113-11.
31. Nylen K, Ost M, Csajbok LZ, Nilsson I, Hall C, Blennow K, Nellgard B, Rosengren L. Serum levels of S100B, S100A1B

- and S100BB are all related to outcome after severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008; 150:221–227.
32. Wiesmann M, Steinmeier E, Magerkurth O, Linn J, Gottmann D, Missler U. Outcome prediction in traumatic brain injury: comparison of neurological status, CT findings, and blood levels of S100B and GFAP. *Acta Neurol Scand*. 2010; 121:178–185.
 33. Flink EL, Berger RP, Clark RS, Watson RS, Angus DC. et al. Serum Biomarkers of Brain Injury Predict Outcome After Pediatric Cardiac Arrest. *Circulation*. 2011; 124:A154.
 34. Borg K, Bonomo J, Jauch EC, Kupchak P, Stanton EB, Sawadsky. Serum Levels of Biochemical Markers of Traumatic Brain Injury. *ISRN Emergency Medicine*. 2012; p:1-7. doi:10.5402/2012/417313.
 35. Woertgen C, Rotherl RD, Metz C, Brawanski A. Comparison of clinical, radiologic, and serum marker as prognostic factors after severe head injury. *J Trauma*. 1999; 47:1126–1130.
 36. Mussack T, Biberthaler P, Kanz KG, Wiedemann E, Gippner-Steppert C, Mutschler W, Jochum M. Serum S100B and interleukin-8 as predictive markers for comparative neurologic outcome analysis of patients after cardiac arrest and severe traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2002; 30:2669–2674.

NEUROMARKERS

**A. Vilkė, M. Juškė, P. Petkevičius, I. Šuškevičienė,
D. Bilskienė, A. Macas**

Key words: neuromarkers, biochemical markers, traumatic brain injury, brain damage, S100B proteins, glial fibrillary acidic protein, neuron specific enolase protein, myelin basic protein, brain-derived neurotrophic factor.

Summary

Traumatic brain injury (TBI) is a significant cause of mortality and morbidity in adults and a leading cause of death in childhood. So to determine level of TBI, patient's outcomes and survival rate it is important to widen diagnostic possibilities with various biochemical markers (neuromarkers). A biomarker detectable in serum, and easily analysed, would be preferable as a complement to clinical assessment after TBI.

There are several neuromarkers used in clinical practice already, such as S100B protein, GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein), NSE (Neuron Specific Enolase), MBP (Myelin Basic Protein). Other neuromarkers, such as BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), NF (Neurofilament) protein, interleukin 1, interleukin 6 and Tau protein, are used in research actively, however their use in clinical practice is not popular yet.

Neuromarkers are easy and fast diagnostic method. In addition, they are cheaper than visual methods (CT, MRI) to determine and analyse TBI, especially when there are plenty of industrial methods to determine the concentration of neuromarkers in blood serum. S100B and GFAP are diagnostic markers for astrocytes, NSE for neurons, MBP for axons. Interpretation of the results and their dynamics is the biggest problem. However, more and more clinical trials prove the specificity and sensitivity of neuromarkers assessing the TBI's level and outcome.

Correspondence to: vilkealina@gmail.com

Gauta 2014-02-25