

Zanda Priede

S100 PROTEĪNS UN NEIRONU
SPECIFISKĀ ENOLĀZE KĀ
CEREBRĀLA INFARKTA
DIAGNOSTISKIE UN PROGNOTISKIE
BIOMARĶIERI

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – neiroloģija

Darba zinātniskie vadītāji: *Dr. med.* docente Evija Miglāne

Dr. med. profesors Andrejs Millers

Rīga, 2013



IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ



Promocijas darbs veikts ar ESF projekta „Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” atbalstu.

ANOTĀCIJA

Promocijas darbs ir veltīts vienai no aktuālākajām mūsdienu neiroloģijas problēmām – cerebrāla infarkta diagnostikai akūtā periodā. Cerebrāls infarkts ir visbiežāk sastopamā cerebrovaskulārā patoloģija un ir viens no galvenajiem mirstības, demences un invaliditātes cēloņiem pasaulē. Zināms, ka cerebrāla infarkta ārstēšana šodien strauji progresē, un mūsdienīgas ārstēšanas metodes – intravenozā trombolīze, intraarteriāla trombolīze un trombektomija – ir visefektīvākās ārstēšanas iespējas, tomēr iespējamo komplikāciju attīstības risks ir augsts. Pacientam pareizi izvēlēta specifiska cerebrāla infarkta terapija samazinās iespējamo komplikāciju attīstības risku pēc manipulācijas, tādēļ ir nepieciešamas papildu diagnostiskās metodes. Biomarkēri ir viena no papildu diagnostikas iespējām cerebrāla infarkta gadījumā.

Biomarkēri, kas ir specifiski smadzeņu audu bojājumam, var atvieglot išēmiskā bojājuma novērtēšanu pacientiem akūtā cerebrāla infarkta fāzē, kad attēldiagnostikas, īpaši datortomogrāfijas, iespējas nav lielas. Prognozējot cerebrāla infarkta plašumu, ir iespējams precīzāk plānot pacienta ārstēšanu, paredzot slimības prognozi un pielietojamo terapijas metodes efektivitāti jau slimības sākumā, mazinot terapijas komplikāciju attīstības risku. Līdz šim literatūrā aprakstīti vairāki pētījumi, kuros tiek pētīti biomarkēri saistībā ar smadzeņu audu išēmisku bojājumu – tie demonstrē dažādu jutību, specifiskumu un prognostisko vērtību, secinot, ka trūkst ilgāku laika novērojumu datu un ir nepieciešami turpmāki pētījumi.

Pētījuma mērķis bija izvērtēt S100 proteīnu un neironu specifisko enolāzi (NSE) kā cerebrāla infarkta diagnostiskus un prognostiskus biomarkērus, izdarot secinājumus par to pielietošanas lietderību ikdienas praksē.

Prospektīvā pētījumā tika analizēti dati 336 pacientiem ar cerebrālu infarktu un 168 kontroles grupas pacientiem, kas ārstējušies VAS P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Neiroloģijas klīnikā periodā no 2008. gada oktobra līdz 2011. gada martam. Visiem pētījuma pacientiem ar cerebrālu infarktu noteica S100 proteīna un NSE līmeni asinīs līdz 24 stundām kopš cerebrāla infarkta simptomu sākuma. Laboratoriskās analīzes veiktas akreditētā un sertificētā Klīniskās imunoloģijas centra laboratorijā. Pacientu radioloģiskās attēldiagnostikas izmeklējumi veikti Radioloģijas institūtā. Pētījuma statistiskās analīzes datu aprēķiniem izmantota specializēta programmatūra – *SPSS 15 for Windows, SPSS, Chicago, IL*.

Darba rezultātā noskaidrots, ka pacientiem ar cerebrālu infarktu S100 proteīna un NSE līmenis ir augstāks, salīdzinot ar kontroles grupu, kā arī S100 proteīna līmenis serumā korelē ar pacientu funkcionālo stāvokli, cerebrāla infarkta plašumu, un var tikt uzskatīts par hemorāģiskas transformācijas veidošanās prognostiski lietderīgu faktoru.

Pacientiem ar cerebrālu infarktu S100 proteīns korelē ar trombolītiskās un trombektomijas terapiju efektivitāti, hemorāģisko komplikāciju attīstības biežumu.

Salīdzinot ar literatūrā apskatītajiem pētījumiem, mūsu pētījuma rezultāti saistībā ar biomarkieru līmeņa izmaiņām akūta cerebrāla infarkta gadījumā ir līdzīgi iepriekš aprakstītajiem, tomēr literatūrā nav pieejami pētījumi par biomarkieru saistību ar trombektomijas efektivitāti – tādejādi nav pētījumu, ar kuriem salīdzināt mūsu pētījumā iegūtos datus.

Darba rezultātā tika izstrādātas praktiskās rekomendācijas, kurās S100 proteīna līmeņa noteikšanu var rekomendēt kā diagnostisko un prognostisko rādītāju, īpaši klīnikās, kur nav pieejamas jutīgas radioloģiskās izmeklēšanas metodes pacientiem ar cerebrālu infarktu akūtajā slimības periodā.

ANNOTATION

The promotion work is addressing one of the most topical current neurological problems – diagnostics of cerebral infarction in its acute phase. Cerebral infarction is the most common cerebrovascular pathology and one of the main mortality, demence and disability causes worldwide. Treatment of cerebral infarction is known to progress nowadays and the modern treatment methods – intravenous thrombolysis, intrarterial thrombolysis and thrombectomy – are the most effective therapeutic possibilities, despite it, the risk of possible complications is still high. Correctly chosen specific cerebral infarction therapy for the patient can reduce the development of possible complication risk after the manipulation, therefore extra diagnostic methods are needed. Biomarkers are one of the additional diagnostic possibilities in cerebral infarction cases.

Biomarkers which are specific for cerebral tissue lesions, can relieve the assessment of ischemic damage in patients in an acute cerebral infarction phase, when imaging diagnostics, especially computer tomography possibilities are not great. Prognosing cerebral infarction size, one can more precisely plan the patient's treatment, envisaging the prognosis of the disease and the effectivity of the method applied at the very beginning of the disease, reducing the development of the complication risk. Up to now several studies have been described in scientific literature, investigating the relationship of biomarkers with cerebral tissue ischemic damage, demonstrating various degree sensitivity, specificity and prognostic value, and concluding, that there is lack of a longer time observation data, therefore further studies are needed.

The aim of the study was to assess S100 protein and neuron specific enolase (NSE) as cerebral infarction diagnostic and prognostic biomarkers, drawing conclusions on the usefulness of their application in daily practice.

In the prospective study there were analyzed the data on 336 patients with cerebral infarction and 168 control group patients who had undergone treatment at P.Stradins State University Hospital, Neurology clinic in the period from October 2008 till March 2011. All studied patients with cerebral infarction were stated S100 and NSE level in blood by 24 hours since the onset of cerebral infarction symptoms. Laboratory tests were done at the accredited and certified laboratory of the Clinical Immunology Centre. Patients' radiological imaging diagnostic examinations were done at Radiology Institute. For the statistical analysis of the study data a specialized programme – *SPSS 15 for Windows, SPSS, Chicago, IL* was used.

As a result of the work, the patients with cerebral infarction were found S100 protein and NSE level being higher in comparison to the control group, as well as finding S100 protein level in serum also correlating with cerebral infarction size which could be considered the prognostic factor in the hemorrhagic transformation

development. In patients with cerebral infarction S100 protein correlates with the effectivity of thrombolytic and thrombectomy therapy and the incidence of the development of hemorrhagic complications.

Comparing the studies described in the literature, our study results in relation to biomarker level changes in acute cerebral infarction cases are similar to the before described, however, one cannot find the literature data on the biomarker correlation to the effectivity of thrombectomy, thus, there are no studies to compare to our acquired data.

As a result of work, practical recommendations were developed, in which S100 protein level determination can be recommended as a diagnostic and prognostic indicator, especially in clinics where there are not available sensitive radiological investigation methods for patients with cerebral infarction in an acute disease phase.

SATURS

Saturs	7
Darbā lietotie saīsinājumi	9
Ievads	10
Tēmas aktualitāte	10
Problēmas nostādne un darba zinātniskā novitāte	11
Darba mērķis.....	11
Darba uzdevumi.....	11
Darba hipotēzes.....	12
Promocijas darba struktūra un autora personīgais ieguldījums	12
Ētiskie aspekti	12
1. Literatūras apskats	13
1.1. Cerebrāls infarkts un biomarkieri	13
1.1.1. Cerebrāla infarkta definīcija, etioloģija, patoģenēze, subtipi	13
1.1.2. Smadzeņu audu bojājuma mehānismi.....	17
1.1.3. Mūsdienīgas cerebrāla infarkta diagnostikas un ārstēšanas metodes .	23
1.1.4. Biomarkieru loma cerebrāla infarkta diagnostikā.....	28
1.2. S100 proteīns un NSE kā cerebrāla infarkta biomarkieri	30
1.2.1. S100 proteīna struktūra, funkcijas, asociācija ar slimībām un to diagnostiku.....	30
1.2.2. NSE struktūra, funkcijas, asociācija ar slimībām un to diagnostiku ..	35
2. Materiāli un metodes	38
2.1. Klīniskā daļa	38
2.1.1. Pētījuma populācija.....	38
2.1.2. Pacientu grupas iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji.....	39
2.1.3. Kontroles grupas iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji.....	39
2.1.4. Pētījuma grupas pacientu anketas raksturojums	39
2.1.5. Pacientu funkcionālā stāvokļa novērtēšana	39
2.1.6. Radioloģiskās diagnostikas metodes	40
2.2. Laboratorisko izmeklējumu daļa	41
2.3. Datu statistiskā analīze.....	42
3. Rezultāti un to analīze	43
3.1. Pētījuma populācijas demogrāfiskais un klīniskais raksturojums	43
3.1.1. TOAST apakšgrupu raksturojums	44
3.1.2. Pacientu funkcionālā stāvokļa raksturojums.....	45
3.1.3. Ārstēšanās ilguma raksturojums stacionārā.....	48
3.1.4. Radioloģiskās diagnostikas rezultāti.....	49

3.1.5. Funkcionālā stāvokļa saistība ar radioloģisko atradi	50
3.2. Biomarkieru līmenis pacientiem ar cerebrālu infarktu	52
3.3. Biomarkieru saistība ar funkcionālo stāvokli	53
3.3.1. S100 proteīna līmeņa korelācija ar NIHSS skalu	53
3.3.2. NSE līmeņa korelācija ar NIHSS skalu	54
3.4. Biomarkieru saistība ar radioloģisko atradi	56
3.4.1. S100 proteīna līmeņa saistība ar radioloģisko atradi	56
3.4.2. NSE līmeņa saistība ar radioloģisko atradi	58
3.4.3. Hemorāģiskās transformācijas biežums pacientiem ar cerebrālu infarktu	60
3.4.4. S100 proteīna līmenis saistībā ar hemorāģisko transformāciju kopējā grupā	61
3.4.5. S100 proteīna līmenis radioloģiskās apakšgrupās ar hemorāģisku transformāciju	62
3.4.6. NSE līmenis saistībā ar hemorāģisko transformāciju kopējā grupā ...	64
3.4.7. NSE līmenis saistībā ar saistībā ar hemorāģisko transformāciju radioloģiskās apakšgrupās	65
3.5. Biomarkieri saistībā ar trombolīzes terapijas efektivitāti	65
3.5.1. S100 proteīna līmeņa saistība ar trombolīzes terapijas efektivitāti	65
3.5.2. NSE līmeņa saistība ar trombolīzes terapijas efektivitāti	66
3.5.3. Hemorāģiskās komplikācijas pēc trombolīzes terapijas	66
3.5.4. S100 proteīna līmeņa saistība ar komplikācijām pēc trombolīzes terapijas	67
3.5.5. NSE līmeņa saistība ar komplikācijām pēc trombolīzes terapijas	68
3.6. Biomarkieru saistība ar trombektomijas terapijas efektivitāti	68
Diskusija	71
Secinājumi	81
Praktiskās rekomendācijas	82
Izmantotā literatūra	83
Publikāciju saraksts	94
Pielikums Nr.1	97

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

Saīsinājums	Skaidrojums angļu valodā	Skaidrojums latviešu valodā
AsyICH	Asymptomatic intracerebral hemorrhage	Asimptomātiska intracerebrāla hemorāģija
CI	Cerebral infarction	Cerebrāls infarkts
DT	Computerised Tomography	Datortomogrāfijas izmeklējums
HT	Hemorrhagic transformation	Hemorāģiska transformācija
HEB	Blood-brain barrier	Hematoencefālā barjera
ICP	Intracranial pressure	Intrakraniālais spiediens
ICH	Intracerebral hemorrhage	Intracerebrāla hemorāģija
IQR	interquantile range	Starpkvantiļu intervāls
IVT	Intravenous thrombolytic therapy	Intravenozā trombolīzes terapija
K–S tests	Kolmogorov–Smirnov test	Kolomgorova–Smirnova tests
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Magnētiskās rezonanses izmeklējums
mRS	Modified Rankin Scale	Modificētā Rankina skala
NSE	Neuron specific enolase	Neironu specifiskā enolāze
rt-PA	Recombinant tissue plasminogen activator	Rekombinantais cilvēka audu plazminogēna aktivators
SPP	Cerebral perfusion pressure	Smadzeņu perfūzijas spiediens
SAP	Cerebral blood flow	Smadzeņu asinsplūsma
SD	Standard Deviation	Standartdeviācija
TOAST	Trial of Org 10172 In Acute Stroke Treatment	Pētījums Org 10172 akūta insulta ārstēšanā
VAM	Mean arterial pressure	Vidējais arteriālais asinsspiediens
SyICH	Symptomatic intracerebral hemorrhage	Simptomātiska intracerebrāla hemorāģija

IEVADS

Tēmas aktualitāte

Pasaulē cerebrāls infarkts ir trešais biežākais nāves iemesls pēc sirds asinsvadu slimībām un audzējiem. Atsaucoties uz Pasaules Veselības organizācijas datiem, katru gadu pasaulē 15 miljoni cilvēku pārcieš cerebrālu infarktu un trešdaļai no tiem ir paliekošs dziļš funkcionāls defekts. (134) Salīdzinājumā ar citām pasaules valstīm Austrumeiropā un bijušajās Padomju Savienības valstīs mirstība no cerebrāla infarkta ir 10 reizes lielāka. Pārciests cerebrāls infarkts ir funkcionālas nespējas iemesls 3% pacientu. (139) Cerebrāla infarkta incidence Latvijā, ņemot vērā tikai hospitalizēto pacientu skaitu, 2004. gadā bija 284/100000 iedzīvotāju, kas, salīdzinot ar Eiropas valstīm, ir augsts rādītājs. (88;107) Pēc Nacionālās veselības dienesta datiem 2011. gadā Latvijā mirstība no insulta sastāda 116/100 000 cilvēku.(59)

Cerebrāls infarkts ir problēma, ar kuru ārsts neirologs saskaras katru dienu. Sastopoties ar šo slimību, ir būtiski uzreiz noteikt pacienta cerebrovaskulārās slimības iemeslu, izvērtējot tās smagumu un slimības progresu, atrast optimālākās pacienta ārstēšanas iespējas. Neskatoties uz to, ka cerebrāla infarkta diagnostika ir ievērojami attīstījusies un ir ļoti noderīga pacientu ārstēšanā, tomēr ir situācijas, kad klīniskajā praksē mēs pietiekoši precīzi nevaram noteikt ārstēšanas taktiku un izvēlēties piemērotāko terapiju. Cerebrāla infarkta ārstēšanai mūsdienās ir izteikta tendence attīstīties. Līdztekus jau vairāk nekā 10 gadus klīniskajā praksē zināmajai intravenozajai trombolīzei arvien biežāk pamatoti tiek pielietotas agresīvākas invazīvas metodes, kā intraarteriāla trombolīze un trombektomija. Tās ir terapeitiskas manipulācijas ar augstu efektivitāti, bet arī ar pietiekoši nopietnu komplikāciju risku. Starptautiskajās konferencēs arvien biežāk tiek diskutēts par pacientiem nepareizi izvēlētu terapeitisku manipulāciju, pēc kuras ir attīstījušās nopietnas komplikācijas. Ņemot vērā to, ka nepareizi izvēlēta ārstēšanas metode var nedot vēlamo rezultātu vai pat būt bīstama dzīvībai, ir nepieciešami vienkārši pieejami un neinvazīvi papildu izmeklējumi, kas ļautu precīzāk noteikt gan pacienta cerebrovaskulārā incidenta etioloģiju, gan izvēlēties pareizu ārstēšanas taktiku.

Pareizi izvēlēta ārstēšanas taktika un iespējamo komplikāciju paredzamība šodien ir viens no nopietnākajiem uzdevumiem, kas jārisina profesionālim, saskaroties ar cerebrālu infarktu. Biomarkieri var būt viens no vienkāršākajiem papildizmeklējumiem, kas var palīdzēt izdarīt pareizo izvēli.

Problēmas nostādne un darba zinātniskā novitāte

Cerebrāls infarkts jeb išēmisks insults ir visbiežāk sastopamā cerebrovaskulārā patoloģija un ir viens no galvenajiem mirstības, demences un invaliditātes cēloņiem pasaulē. (78; 92) Efektīva cerebrālā infarkta terapija akūtajā periodā ir viena no prioritārām nozarēm medicīnā. Zināms, ka cerebrāla infarkta ārstēšana šodien piedzīvo strauju progresu. Tādas mūsdienīgas ārstēšanas metodes akūtajā cerebrālā infarkta fāzē kā trombolīze, trombektomija, stentēšana ir salīdzinoši dārgas, bet efektīvas – ar noteikumu, ka ir izvirzītas pareizas indikācijas to pielietošanai. Tas savukārt ir atkarīgs no išēmiskā bojājuma plašuma, ko, pielietojot datortomogrāfiju (DT) galvas smadzenēm pirmajās stundās pēc cerebrāla infarkta, nevar precīzi noteikt. Biomarkieri var atvieglot smadzeņu išēmiskā bojājuma novērtēšanu cerebrāla infarkta pacientiem akūtajā saslimšanas periodā. Zinot biomarkieru koncentrāciju serumā, mēs varam precīzāk plānot pacienta ārstēšanu, paredzot prognozi un pielietojamo ārstēšanas metožu efektivitāti jau slimības sākumā, kā arī ievērojami mazināt terapijas komplikāciju risku.

S100 proteīna un neironu specifiskās enolāzes (NSE) līmenis serumā Latvijā pirmo reizi tika pētīts saistībā ar cerebrovaskulāro patoloģiju. Pētījumam izvirzītie uzdevumi un mērķi apkopo atsevišķu pasaulē veikto pētījumu uzdevumus, kas palīdz uzskatāmāk izvērtēt biomarkierus no dažādiem aspektiem.

Savukārt nav zināmi iepriekš aprakstīti pētījumi par biomarkieru rādītāju korelāciju serumā ar trombektomijas procedūras efektivitāti, un pieejamajā literatūrā neizdevās atrast analogus pētījumus rezultātu salīdzināšanai.

Darba mērķis

Izvērtēt S100 proteīnu un NSE kā cerebrāla infarkta diagnostiskus un prognostiskus biomarkierus, izdarot secinājumus par to pielietošanas lietderību ikdienas praksē.

Darba uzdevumi

1. Izvērtēt S100 proteīna un NSE līmeni pacientiem ar akūtu cerebrālu infarktu un to korelāciju ar pacienta funkcionālo stāvokli.
2. Noteikt S100 proteīna un NSE korelāciju ar radioloģisko atradi – infarkta plašumu un hemorāģiskās imbibīcijas sastopamības biežumu.
3. Noteikt S100 proteīna un NSE korelāciju ar trombolītiskās terapijas un trombektomijas efektivitāti, hemorāģisko komplikāciju biežumu.

4. Novērtēt iespēju izmantot S100 proteīnu un NSE cerebrāla infarkta diagnostikā un slimības iznākuma prognozēšanā.

Darba hipotēzes

1. S100 proteīna un NSE līmenis korelē ar funkcionālo stāvokli pacientiem ar akūtu cerebrālu infarktu.
2. S100 proteīna līmenis korelē ar radioloģisko atradi (infarkta plašumu, hemorāģiskās imbibīcijas sastopamības biežumu).
3. S100 proteīna līmenis korelē ar trombolītiskās terapijas un trombektomijas efektivitāti, hemorāģisko komplikāciju biežumu.
4. S100 proteīns ir pielietojams klīniskajā praksē kā cerebrāla infarkta diagnostisks un prognostisks biomarķieris.

Promocijas darba struktūra un autora personīgais ieguldījums

Promocijas darbs uzrakstīts latviešu valodā. Promocijas darbam ir šādas sadaļas: ievads, literatūras apskats, materiāli un metodes, rezultāti, diskusija, secinājumi un izmantotā literatūra. Zinātniskais darbs sastāv no 110 lappusēm, tajā skaitā 11 tabulām un 32 attēliem.

Autore patstāvīgi apkopojusi informāciju par pētījuma pacientiem, aizpildot speciāli pētījumam izstrādātu anketu, apkopojusi, sistematizējusi un analizējusi pacientu klīniskos datus, izmantojot medicīnisko dokumentāciju un informāciju, kas iegūta no pētījuma dalībniekiem un to radiniekiem.

Ētiskie aspekti

Promocijas darba veikšanai tika saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas piekrišana (lēmums Nr.E-9(2), 11.02.2010.). Darbā tika izmantoti standarta laboratoriskie izmeklējumi akreditētā un sertificētā VSIA P. Stradiņa KUS Klīniskās imunoloģijas centra laboratorijā.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Cerebrāls infarkts un biomarkieri

1.1.1. Cerebrāla infarkta definīcija, etioloģija, patoģenēze, subtipi

Definīcija. Cerebrāls infarkts (CI) ir fokāla asinsvada oklūzija, kuras rezultātā tiek pārtraukta skābekļa un glikozes piegāde smadzeņu audiem, samazinot metabolisko aktivitāti attiecīgā asinsvada apasiņošanas teritorijā. (57)

Etioloģija. Išēmisks CI sastopamības biežums ir 80% no visiem insultu veidiem, un 20% gadījumu tiek novērota intracerebrāla hemorāģija (ICH). Išēmijas destruktīvie efekti ir visai ātri, jo smadzenes neuzkrāj glikozi, kas ir galvenais enerģijas avots, un nespēj veikt anaerobo metabolismu. (65)

Smadzeņu vielas bojājumu var radīt dažāda veida patoloģiskie procesi smadzeņu asinsvados. Šie procesi var būt saistīti ar dažādām asinsvadu patoloģijām ateroskleroze, lipohialinoze, iekaisuma, amiloīda depozīcijas, arteriālas disekcijas, malformācijas, aneirismas vai venozas trombozes gadījumos. (70)

Smadzeņu audu bojājumu var radīt emboli no sirds vai ekstrakraniāliem asinsvadiem, nosprostojošot kādu no intrakraniālajiem asinsvadiem.

Smadzeņu asinsapgādes traucējumus izraisa samazināts perfūzijas spiediens vai palielināta asiņu viskozitāte smadzeņu apasiņojošās artērijās. (20)

Patoģenēze. Galvenie patoģenētiskie mehānismi CI gadījumā ir aterotromboze, embolija un vispārēji hemodinamikas traucējumi, kā rezultātā attīstās išēmija kādās artērijās gala zaros vai robežzonā starp dažādiem apasiņošanas baseiniem. Ne visi CI tipi ietilpst kādā no šīm trim kategorijām. Retāk sastopamo jeb tā saucamo neklasisko CI iemesli ir vazospasms, migrēna, dažas arterīta formas un vēl citi cēloņi. (37)

Aterotromboze

Ateroskleroze ir biežākais vaskulārās obstrukcijas iemesls, kas izraisa aterotrombotisku cerebrālu infarktu. Pangas ir uzskatāmas par aterosklerotiskā procesa pamatstruktūru, un tajās var notikt daudzveidīgas patoloģiskas izmaiņas, piemēram, izčūlošana, kalcifikācija un rupturēšana. Šīs izmaiņas nosaka pangas stabilitāti un potenciālo bīstamību. Pangas predispozīcija uz izčūlojumiem un rupturēšanu galvenokārt ir atkarīga no tās struktūras, sastāva un konsistences. Endotēlija bojājums, kas var rasties pangā šo patoloģisko izmaiņu rezultātā, izraisa sarežģītu procesu kaskādi, kā rezultātā aktivējas daudzi destruktīvi vazoaktīvi enzīmi. Tam seko trombocītu pielipšana un agregācija pie asinsvada sienas, trombu veidošanās process. (30; 37; 41)

Ne tikai ateroskleroze, bet arī citas patoloģijas, kā fibromuskulārā displāzija, koagulopātijas, arterīti un disekcijas var izraisīt asinsvada trombozi. (39; 145)

Mazo asinsvadu oklūziju rezultātā veidojas lakunārie infarkti, kur noteicošā ir dziļo penetrējošo zaru tromboze. Dziļo penetrējošo asinsvadu diametrs ir 100–400 mm, un tie atzarojas no cerebrālajām artērijām. *Putamen* un *pallidum*, kam seko *pons*, *thalamus*, *nucleus caudatus* un *capsula interna*, ir zonas, kurās lakunārie infarkti attīstās visbiežāk. Lakunāra infarkta izmērs ir tikai aptuveni 20 mm diametrā. To biežums ir 10%–30% no visiem cerebrāliem infarktiem, tas nedaudz atšķiras atkarībā no rases, kā arī hipertensijas un cukura diabēta anamnēzē. Sīkās arteriolas, visbiežāk hroniskas hipertensijas rezultātā, pagarinās, kļūst līkumotas, parādās subintimālas disekcijas un mikroaneirismas, kas veicina mikrotrombu veidošanos un arteriolas oklūziju. Uzska, ka fibrīna nogulsnešanās un sekojoša lipohialinoze ir sīko asinsvadu slimību pamatmehānisms. (98; 144)

Embolija

Emboliskā CI iemesls ir smadzeņu artērijas embolizācija ar emboliem, kas visbiežāk ir asins recekļi vai ateromatozo pangu daļiņas, retāk tauku, gaisa, audzēju daļiņas, kā arī baktērijas un svešķermeņi. Smadzeņu un smadzenīšu artēriju virspusējie zari ir biežākie embolu mērķi. Vairums embolu iestrēgst *a. cerebri media* baseinā, jo tieši šajā baseinā ieplūst 80% asiņu no *a. carotis interna*. Emboliskā cerebrāla infarkta smagums ir atkarīgs no embolu lieluma, infarkta lokalizācijas, t.i., no artērijas, kura tiek okludēta. Emboliskā CI neiroloģiskais iznākums ir atkarīgs ne tikai no okludētās vaskulārās teritorijas, bet arī no embola spējas izraisīt vazospasmu. Vazospasma var notikt vaskulārajā segmentā, kurā ir iestrēdzis embols, vai var arī skart visu artērijas koku. Vazospasma biežāk notiek gados jaunākiem pacientiem, iespējams, tādēļ, ka viņu asinsvadi ir elastīgāki un mazāk aterosklerotiski. (80)

Visbiežākais emboliskā CI iemesls ir kardioembolija jeb embolija no sirds kreisā priekškambara, kambara, sirds austiņas. Kardioembolijas iemesls ir sirds ritma traucējumi vai strukturālas sirds patoloģijas. Biežākais kardioemboliska cerebrāla infarkta iemesls ir pastāvīga vai paroksizmāla ātriju mirdzēšana, tomēr arī kreisā kambara miokarda infarkts, iedzimts sirds starpsienas defekts, veģetācijas subakūta vai akūta bakteriāla endokardīta gadījumā un paradoksāla embolija no dziļajām perifērajām vēnām var izraisīt akūtus smadzeņu asinsrites traucējumus. Kardiogēni emboli 80% gadījumu iestrēgst *a. cerebri media* vai tās zaros, 10% *a. cerebri posterior*, 10% vertebrālās artērijās. Kardiogēni emboli ļoti reti skar *a. cerebri anterior*. Kardioembolijai ir raksturīga tromba migrācija, lizēšanās, izšķīšana, tādējādi radot nepastāvīgus klīniskos simptomus un dažās situācijās pat to remisiju. Emboliem raksturīgās migrācijas un izšķīšanas dēļ smadzeņu infarkta skartajā reģionā var veidoties petehiālas hemorāģijas. Šīm hemorāģijām apvienojoties, var izveidoties nozīmīga izmēra hemorāģija. (48)

Prospektīvā pētījumā Hornings u.c. (*Horning et al*), analizējot klīniskos un radioloģiskos pētījuma datus, konstatēja, ka hemorāģiskā transformācija bija novērojama 43% pacientu ar išēmisku cerebrālu infarktu. (56) Atkārtoti veicot DT, 17%

pacientu hemorāģiska transformācija tika konstatēta pirmajā nedēļā pēc išēmiska cerebrāla infarkta, savukārt otrajā nedēļā 23% un trešajā 3%. Hemorāģiskas transformācijas iemesls 95% šo pacientu (*post mortem* datu analīzē) bija kardioembolija. (32; 77) Citos pētījumos (*Leonard et al*) hemorāģiskās transformācijas sastopamības biežums pirmajās 48 stundās pēc kardioemboliska cerebrāla infarkta bija 20% gadījumu, savukārt pētījumā, kurā izmantoja angiogrāfijas datus (*Yamaguchi et al*) hemorāģiskā transformācija novērota 37,5% gadījumu. (143) Išēmiskā infarkta hemorāģiskās transformācijas patoģenēze ir sarežģīts fenomens. Pastāv dažādas hemorāģiskās transformācijas teorijas. Galvenā teorija izskaidro hemorāģisko imbibīciju ar to, ka išēmiskajos audos bieži vien apasiņošana tiek atjaunota un spontānas embola izšķīšanas rezultātā notiek spontāna rekanalizācija, un išēmijas skartajā zonā atjaunojas asins plūsma. Tā kā išēmijas rezultātā asinsvadu sienīņa ir izmainīta, atjaunojoties asinsplūsmai, asinis izplūst caur artērijas sienīņu. Papildu faktori, kas var sekmēt hemorāģisku transformāciju, ir plaša infarkta zona, kolaterālās cirkulācijas traucējumi, antikoagulantu un trombolītiskās terapijas pielietošana. Hipertensija netiek uzskatīta par neatkarīgu riska faktoru išēmiskā infarkta hemorāģiskai transformācijai. (80; 129)

Embolija no artērijas uz artēriju parasti veidojas no aterotrombotiskā procesa karotīdā vai vertebrobasilārā apasiņošanas baseinā, vai arī aortas ascendējošā daļā.

Retāk iespējamie embolijas iemesli ir saistīti ar plaušu vēnas trombu, tauku emboliju, audzēja emboliju, marantisku endokardītu, gaisa emboliju, paradoksālu emboliju un torakālās vai kakla ķirurģisko komplikāciju rezultātā radušos trombemboliju. (29)

Apmēram 40% cerebrāla infarkta gadījumu, pēc visu nepieciešamo izmeklējumu veikšanas, smadzeņu artēriju embolijas iemesls nav zināms. Tādās situācijās būtiski ir izvērtēt hemostatiskās sistēmas aktivitāti, asins koagulācijas faktorus, autoantivielas hiperkoagulācijas stāvokļa noteikšanai. Antikardiolipīdi, proteīna C deficīts, proteīna S deficīts, antitrombīna III deficīts, audzēja metastāzes un pat ķirurģiska iejaukšanās var radīt hiperkoagulācijas stāvokli, kas var būt iemesls emboliskam cerebrālam infarktam. (49)

Hemodinamiskais jeb hipotensīvais cerebrālais infarkts

Hemodinamiskā cerebrālā infarkta galvenais iemesls ir sistēmiskā asinsspiediena izteikta samazināšanās jebkāda iemesla dēļ. Visbiežāk samazināta smadzeņu perfūzijas spiediena iemesls ir sirds aritmija vai mazspēja miokarda infarkta gadījumā. Arī šoks un hipovolēmija samazina smadzeņu perfūzijas spiedienu. Daži neironi ir jutīgāki pret išēmiju nekā citi. Tie ir piramidālo šūnu slānis hipokampā un Purkinjē šūnu slānis smadzenīšu garozā. Arī smadzeņu pelēkā viela ir īpaši viegli ievainojama. Liels glutamāta daudzums šajos neironos padara tos jutīgākus pret vispārējo išēmiju. (48)

Vispārēja išēmija vislielākos bojājumus rada reģionos starp lielākajiem smadzeņu un smadzenīšu artēriju baseiniem, kurus sauc par „robežzonu infarktiem”.

Robežzonas infarktu iemesls ir lielo smadzeņu apasiņojošo artēriju nozīmīgas stenozes, oklūzijas vai izteikta sistēmiska hipotensija, kā arī Vilīzija loka anatomiskas nepilnības. Veiktajos līniskajos un autopsiju pētījumos ir secināts, ka robežzonu hemodinamiskais infarkts ir sastopams 10% no visiem išēmiskajiem infarktiem, un gandrīz 40% no tiem notiek pacientiem ar miega artērijas stenozi vai oklūziju. (38)

Cerebrāla infarkta subtipi. Šodien insulta patoģenēzes noteikšanai klīniskajā praksē izmanto noteiktus kritērijus. Svarīga loma slimības prognozes, kā arī terapijas taktikas izvēlē ir precīzai insulta patoģenēzes noteikšanai. Visveiksmīgākā TOAST (*Trial Of Org 10172 In Acute Stroke Treatment*) klasifikācija, ko šodien plaši izmanto klīniskajā praksē, tika piedāvāta 1993. gadā. (3)

Pēc TOAST kritēriju sistēmas, izšķir šādus 5 CI subtipus: 1) aterotrombotisks CI saistībā ar lielo asinsvadu slimību, 2) kardioembolisks CI, 3) CI saistībā ar sīko asinsvadu slimību (lakunārs), 4) CI saistībā ar citu patoloģiju, 5) neprecizētās ģenēzes CI. Diagnozes pamatā ir klīniskā aina un izmeklējumu rezultāti (DT/MR, Eho KG u.c. laboratorisko analīžu rezultāti). (Skat. 1.1. tabulu.) Pie neprecizētas etioloģijas CI grupas pieder visi CI ar diviem vai vairākiem iespējamiem CI iemesliem, negatīviem vai nepilnīgiem izmeklējumu rezultātiem.

1.1. tabula

TOAST kritēriji *

KRTĒRIJI	Cerebrāla infarkta subtips			
	Lielo asinsvadu ateroskleroze	Kardio- embolija	Sīko asinsvadu oklūzija	Citu etioloģiju izraisīts cerebrāls infarkts
KLĪNISKIE				
Kortikāla vai cerebellāra disfunkcija	+	+	-	+/-
Lakunārs sindroms	-	-	+	+/-

KRTĒRIJI	Cerebrāla infarkta subtips			
	Lielo asinsvadu ateroskleroze	Kardio-embolija	Sīko asinsvadu oklūzija	Citu etioloģiju izraisīts cerebrāls infarkts
RADIOLOĢISKIE				
Kortikāls, cerebellārs, stumbra vai subkortikāls infarkts >1,5 cm	+	+	-	+/-
Subkortikāls vai stumbra infarkts <1,5 cm	-	-	+/-	+/-
TESTU REZULTĀTI				
Ekstrakraniālo karotīdo artēriju stenoze (>50%)	+	-	-	-
Kardioembolijas avots	-	+	-	-
Laboratorisko analīžu novirzes	-	-	-	+

* Adaptēts no Adams HP *et al.* Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993; 24: 35–41.

1.1.2. Smadzeņu audu bojājuma mehānismi

Fokāls išēmiskais bojājums. Trombs vai embols, nosprostojošot kādu no smadzeņu apasiņojošām artērijām, izraisa fokālu išēmiju smadzeņu audos. Išēmiskā bojājuma attīstību un apjomu ietekmē daudzi faktori. Emboliska cerebrāla infarkta gadījumā asinsvada oklūzijas lokalizācija (proksimāla vai distāla), tās ilgums un leptomeningeālo kolaterāļu stāvoklis nosaka audu bojājuma raksturu un plašumu. Arī sistēmiskais asinsspiediens, asiņu daudzums un asins viskozitāte ietekmē išēmisko smadzeņu zonu. Smadzeņu audi labāk spēj pārciest īslaicīgas artērijas oklūzijas vai lēni progresējošas oklūzijas stāvokļus, kā rezultātā iestājas audu išēmija. (48)

Išēmisko bojājumu lielā mērā ietekmē kolaterālās cirkulācijas stāvoklis skartajā smadzeņu reģionā. Laba kolaterālā cirkulācija saistās ar labāku iznākumu. Pastāvīgais kolaterālās apasiņošanas spiediens ir atkarīgs no sistēmiskā asinsspiediena. Jebkura iemesla izraisīta sistēmiskā hipotensija var radīt vispārēju smadzeņu išēmiju. (7; 99)

Hiperkoagulācijas stāvoklis palielina mikroskopisko trombu attīstības iespēju un apjomu, tā sekmējot artērijas oklūziju. Arī citas organisma iekšējās vides izmaiņas, kā paaugstināta ķermeņa temperatūra, hiperglikēmija vai arī hipoglikēmija var negatīvi ietekmēt infarkta apjomu. (138)

Paaugstināta ķermeņa temperatūra ir saistīta ar lielāku smadzeņu išēmisko bojājumu. Hiperglikēmija un hipoglikēmija var negatīvi ietekmēt infarkta apjomu.

Cerebrālā asins plūsma. Normāla smadzeņu asins plūsma (SAP) ir aptuveni 50–60 ml/100 g/min, un dažādos smadzeņu reģionos tā atšķiras. Reaģējot uz išēmiju, smadzeņu autoregulācijas mehānismi kompensē SAP samazināšanos ar lokālās vazodilatācijas palīdzību, atverot kolaterāles un paaugstinot skābekļa un glikozes ieguvu no asinīm (skat. 1.1. formulu). Tomēr, kad SAP samazinās līdz līmenim, kas ir zemāks par 20 ml/100 g/min, seko „elektriskais klusums”, un sinapšu aktivitāte ievērojami samazinās, mēģinot saglabāt enerģijas krājumus. SAP, kas ir zemāka par 10 ml/100g/min izraisa jau neatgriezenisku neironu bojājumu. (7; 46; 99; 148)

1.1. formula

$$SAP^1 = SPP^2 / CVR^3$$

SAP¹ – smadzeņu asins plūsma (mL/min /100 g smadzeņu audi)

SPP² – smadzeņu perfūzijas spiediens (mm Hg)

CVR³ – cerebrovaskulārā rezistence (mm Hg)

Smadzeņu perfūzijas spiediena un vidējā arteriālā asinsspiediena samazināšanās, kā arī intrakraniālā spiediena paaugstināšanās veicina išēmijas progresēšanu smadzeņu audos (skat. 1.2. formulu). Tādēļ pacientiem ar akūtu cerebrālu infarktu bez sevišķas nepieciešamības nav ieteicams mazināt asinsspiedienu, it sevišķi situācijās, kad ir paaugstināts intrakraniālais spiediens. (48; 52; 138)

1.2. formula

$$SPP^1 = VAP^2 - ICP^3$$

SPP¹ – smadzeņu perfūzijas spiediens (mm Hg)

VAP² – vidējais arteriālais spiediens (mm Hg)

ICP³ – intrakraniālais spiediens (mm Hg)

Neironu bojājuma mehānismi. Smadzeņu audu išēmijas rezultātā tiek aktivēti destruktīvie vazoaktīvie fermenti, kurus izdala endotēlijs, leukocīti, trombocīti un

neironi. Tam seko mehāniska asinsvada aizsprostošanās ar leukocītiem, eritrocītiem, trombocītiem un fibrīnu. (40) (Skat. 1.3. att.).

Hipoksiskā išēmiskā neironu bojājuma attīstību molekulārā līmenī ievērojami ietekmē noteiktu neirotransmiteru, pārsvarā glutamāta un aspartāta, pārmērīga izdalīšanās. Šo procesu, ko sauc par eksitotoksicitāti, provocē šūnu enerģijas krājumu izsmelšana. Glutamāts, kas parasti tiek uzkrāts sinaptiskajos terminālos, eliminējas un uzkrājas ekstracelulāri. Stipri paaugstināta glutamāta (un aspartāta) koncentrācija ārpusšūnu telpā, enerģijas deficīta stāvoklī, izraisa kalcija kanālu atvēršanos, kas saistīti ar N-metil-D-aspartātu (NMDA) un alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksanola propionāta (AMPA) receptoriem. Pastāvīga membrānas depolarizācija izraisa kalcija, nātrija un hlora jonu ieplūšanu šūnā un kālija jonu izplūšanu no tās. (113)

No intracelulārās kalcija koncentrācijas atkarīga vairāku šūnai destruktīvu fermentu, piemēram, proteāzes, lipāzes un endonukleāzes aktivācija, kas savukārt ļauj atbrīvoties citokīniem un citiem mediatoriem, un rezultātā noved pie šūnu integritātes zuduma. (105; 113)

Iekaisuma atbildi uz audu bojājumu izraisa ātra daudzu atšķirīgu iekaisuma mediatoru sekrēcija, viens no galvenajiem mediatoriem ir audzēja nekrozes faktors. Leikocīti ne tikai veicina mehānisku obstrukciju mikrocirkulācijas sistēmā, bet arī aktivē vazoaktīvās vielas, piemēram, brīvos skābekļa radikāļus, arahidonskābes metabolītus (citokīnus) un slāpekļa oksīdu. Šo mediatoru iedarbība šūnās izraisa vazodilatāciju vai vazokonstrikciju, veicina paaugstinātu membrānas caurlaidību, paaugstinātu trombocītu agregāciju, pastiprinātu leukocītu adhēziju pie asinsvada endotēlija un ietekmē imūno regulāciju. (11; 45)

Endotēlija šūnas ir tās, kas vienas no pirmajām reaģē uz hipoksiju. Šī reakcija notiek gan morfoloģiskajā, gan bioķīmiskajā, gan arī imunoloģiskajā līmenī, izraisot dažādus fizioloģiskus un farmakoloģiskus efektus. Morfoloģiski endotēlija šūnas pietūkst un izveido „mikrobārktīņus” šūnas lūmena līmenī, tādēļ samazinās kapilāra caurejamība. Tālāk notiek lūmena mehāniska aizsprostošanās ar leukocītiem, eritrocītiem un trombocītiem. Bioķīmiskajā līmenī endotēlija šūnas veicina vazoaktīvo vielu – endotelīna peptīdu, eikozanoīdu un gludās muskulatūras relaksanta (iespējams, slāpekļa oksīda) izdalīšanos. Endotēlija adhēzijas molekulu aktivācija veicina leukocītu adhēziju pie endotēlija šūnām, kas ir noteicošais faktors, lai sāktos iekaisuma process. (22)

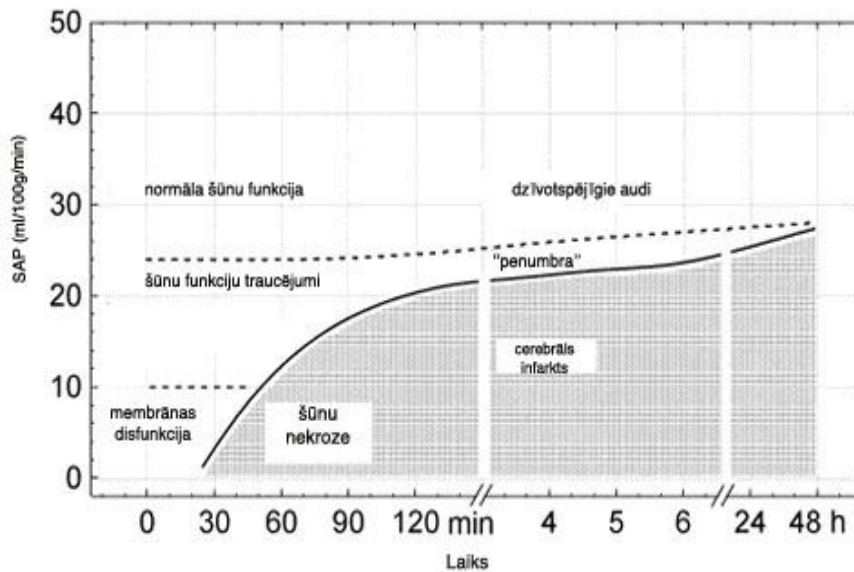
Išēmiskā penumbra. Dažu minūšu laikā pēc cerebrālās artērijas oklūzijas veidojas infarkta kodols, kuram apkārt atrodas hipovolēmiskā zona, ko sauc par išēmisko penumbru, kurā autoregulācija nav pietiekoši efektīva. Kritiskais periods, kura laikā šis smadzeņu apjoms ir pakļauts riskam, bet vēl ir potenciāli dzīvotspējīgs, tiek saukts par „iespējas jeb terapijas logu”, tādēļ, ka neiroloģisko bojājumu var daļēji vai pilnīgi novērst, atjaunojot apasiņošanu išēmiskos, tomēr vēl dzīvotspējīgos smadzeņu

audos. Uzska, ka kritiskais periods ilgst līdz 4 stundām pēc cerebrovaskulārā incidenta sākuma stundas. (26; 61) (Skat. 1.1. att.)

Išēmisko penumbru raksturo enerģētiskā metabolisma saglabāšanās, jo SAP šajā reģionā ir 25% līdz 50% no normas. Išēmiskā cerebrālā infarkta zona sastāv no išēmiskā kodola, kurā SAP ir <10 mL/100 mg/min, penumbras zonas, kurā SAP ir 10–20 mL/100 mg/min un oligēmijas zonas, kurā SAP ir 20–50 mL/100 mg/min (skat. 1.2. att.). Atkarībā no šūnu integritātes un funkcijas, šādos apstākļos to dzīvotspēja saglabājas atšķirīgus laika periodus. SAP kodola zonā ir <20% no normas, kas rada neatgriezeniskas izmaiņas smadzeņu šūnās.(15; 48)

Penumbras apvidū SAP ir 20–40% no normālās plūsmas, kas rada smadzeņu audu funkcionālus traucējumus, bet morfoloģiski šūnas vēl ir spējīgas pastāvēt. Atjaunojoties asinsplūsmai, kā arī pastāvot labām kolaterālēm, smadzeņu audu strukturālo bojājumu ir iespējams novērst un vērot klīnisku uzlabošanos. Atjaunojoties asinsplūsmai oligēmijas zonā, ņemot vērā iepriekšminētos faktorus, ir iespējams novērst strukturālu un funkcionālu neironu bojājumu. Išēmiskā infarkta gadījumā ļoti svarīgs nosacījums ir laika periods, kurā tiek atjaunota asinsplūsma. Pirmajās trīs stundās lielākai daļai pacientu kopš infarkta simptomu sākuma ir vērojama išēmiskā penumbra, un tā var pastāvēt līdz pat 16 stundām. (9)

Išēmiskās penumbras patofizioloģija ir cieši saistīta ar spontāno depolarizācijas viļņu ģenerāciju (SDV). SDV var rasties no dažādām infarkta zonas vietām; daži no išēmiskā kodola, citi no išēmiskiem perēkļiem oligēmijas zonā apkārt infarkta vietai (penumbrai). Sinaptiskā glutamāta līmeņa ilgtermiņa paaugstināšanās un ekstracelulāro kālija jonu daudzums ir cieši saistīts ar SDV attīstību. SDV išēmiskā kodolā un infarkta skartajā puslodē ietekmē gan enerģētiski stabilos smadzeņu rajonus, gan metaboliski izmainītos. Ir zināms, ka glutamāta receptora antagonisti, kas bloķē kalcija plūsmu caur šūnas membrānu un novērš intracelulāro kalcija uzkrāšanos, nomāc SDV. Depolarizācijas rezultātā tiek inducēts anaerobais metabolisms, kā rezultātā penumbras apvidū pieaug pienskābes līmenis un acidoze, radot enerģijas metabolisma traucējumus. Hipoksiska vai strauja depolarizācija notiek tieši pirms neatgriezeniskas neironu bojāejas. (9; 52)

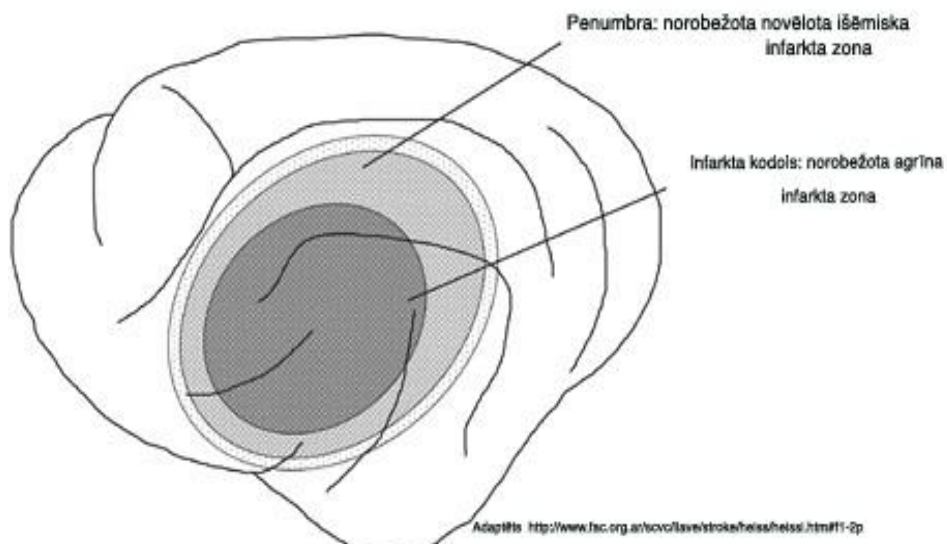


1.1. attēls. Smadzeņu asinsplūsmas (SAP) saistība ar šūnu morfoloģisko un funkcionālo vajadzību nodrošināšanu *

* Šūnas nekrozes attīstība un infarkts ir atkarīgs no laika, kurā smadzeņu asinsplūsma ir samazinājusies zem noteikta līmeņa. Nesadalītā līnija attēlā atdala strukturāli bojātos audus no audiem, kas ir morfoloģiski neskarti, bet ir traucēta to funkcija, t.s., penumbra. Sadalītā līnija atdala išēmijas neskartos audus no audiem, kuru funkcija ir traucēta, t.s., penumbra.

Adaptēts no <http://www.fac.org.ar/scvc/lave/stroke/heiss/heissi.htm#f1-2p>
Heiss W-D, Graf R. (1994) The ischemic penumbra. Curr Opin Neurol 7:11–19

Išēmiska cerebrāla infarkta zonu dalījums



1.2. attēls. Išēmiska cerebrāla infarkta kodols un penumbra*

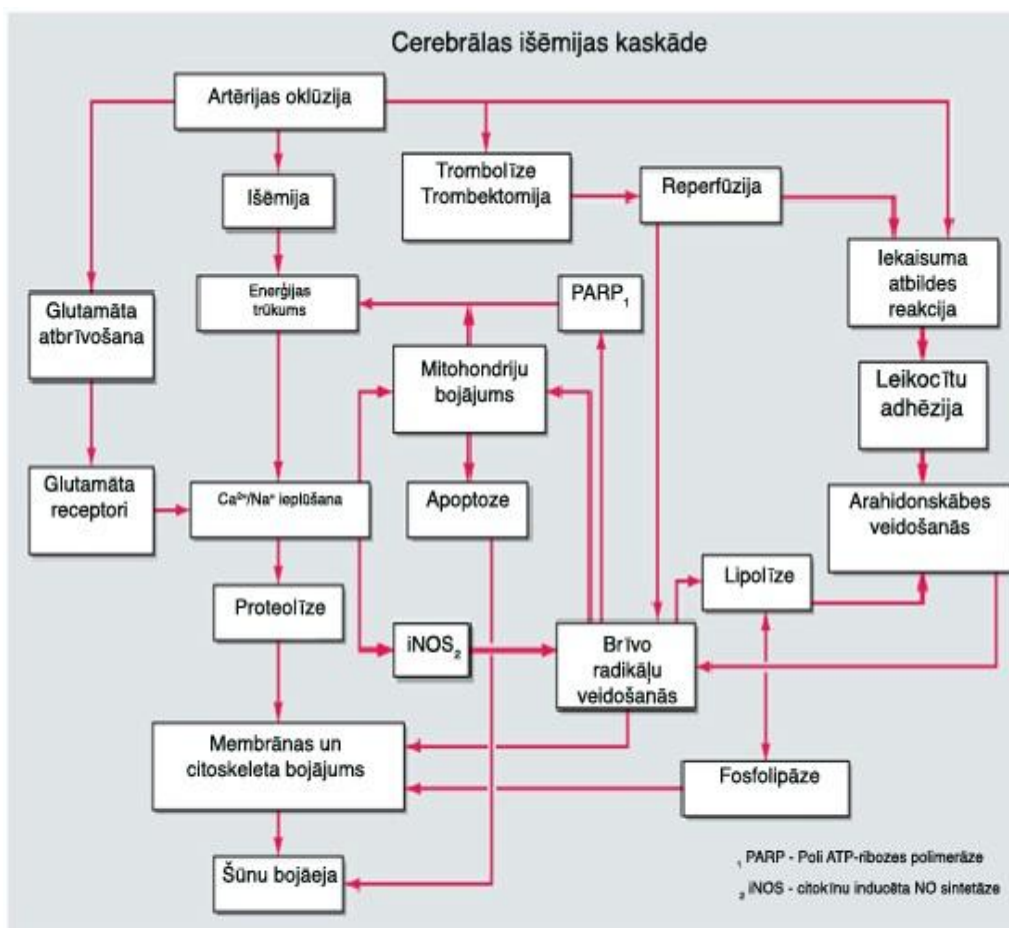
*Adaptēts no Heiss W-D., Graf R. (1994) The ischemic penumbra. Curr Opin Neurol 7:11–19.

Smadzeņu šūnu nāve. Pastāv divi procesi, kuru rezultātā neironi iet bojā – nekroze un apoptoze. Koagulācijas nekroze (KN) nozīmē procesu, kurā atsevišķas šūnas iet bojā, atrodoties starp dzīvām blakusšūnām, neizraisot iekaisuma reakciju. Tāds šūnu bojāejas veids ir saistīts ar fiziskā, ķīmiskā vai osmotiskā plazmas membrānas bojājuma mehānismu. Atšķirīgs process ir sašķidrināšanās nekroze, kas notiek, kad šūnas iet bojā, radot iekaisuma reakciju vai strutas. (9)

KN gadījumā šūna sākotnēji pietūkst, tad samazinās un iziet piknozi – izteiktu kodola hromatīna kondensāciju. Šis process ilgst 6–12 stundas. Pēc 24. stundas notiek plaša hromatolīze, kas izraisa vispārēju nekrozi. Astrocīti pietūkst un fragmentējas, mielīna apvalki deģenerējas. Neatgriezenisko šūnu bojājums, uz ko norāda eizonofilu citoplazma un sarukušie kodoli, tiek novērots 8–12 stundas pēc artērijas oklūzijas. Bojā gājušo šūnu morfoloģija koagulācijas nekrozes gadījumā ir atšķirīga no tādu šūnu morfoloģijas, kas gājušas bojā apoptozes dēļ. (124)

Termins apoptoze aizgūts no augu valsts, kur lapu koki rudenī nomet lapas. To sauc arī par „ieprogrammēto šūnu nāvi”, jo lapas, reaģējot uz sezonas maiņu, ir ieprogramētas iet bojā. Arī galvas smadzeņu neironi ir „ieprogrammēti” iet bojā noteiktos apstākļos, piemēram, išēmijas gadījumā. Apoptozes laikā vispirms notiek kodolu bojājums. Plazmas un mitohondriālās membrānas integritāte saglabājas līdz procesa beigām. Išēmija aktivizē latentas „pašnāvības” olbaltumvielas kodolā, kas sākas kā autolīzes process un noved pie šūnu nāves. Šo autolīzes procesu mediē DNS skaldīšana. (44; 48)

Apoptotiskie mehānismi sākas vienas stundas laikā pēc išēmijas, bet KN – sešas stundas pēc artērijas oklūzijas. Šim novērojumam ir svarīga loma turpmākajos pētījumos. Apoptozes attīstības veids ir daudzu pētījumu priekšmets, jo hipotētiski neironu bojāeju var novērst, modificējot DNS skaldīšanas procesu, kas nosaka apoptozi.(9)



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J
 Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

1.3. attēls. Fokālas cerebrālas išēmijas kaskāde*

*Adaptēts no Fauci A.S., Kasper D.L., Braunwald E., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L., Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition: <http://accessmedicine.com>, 2008.

1.1.3. Mūsdienīgas cerebrāla infarkta diagnostikas un ārstēšanas metodes

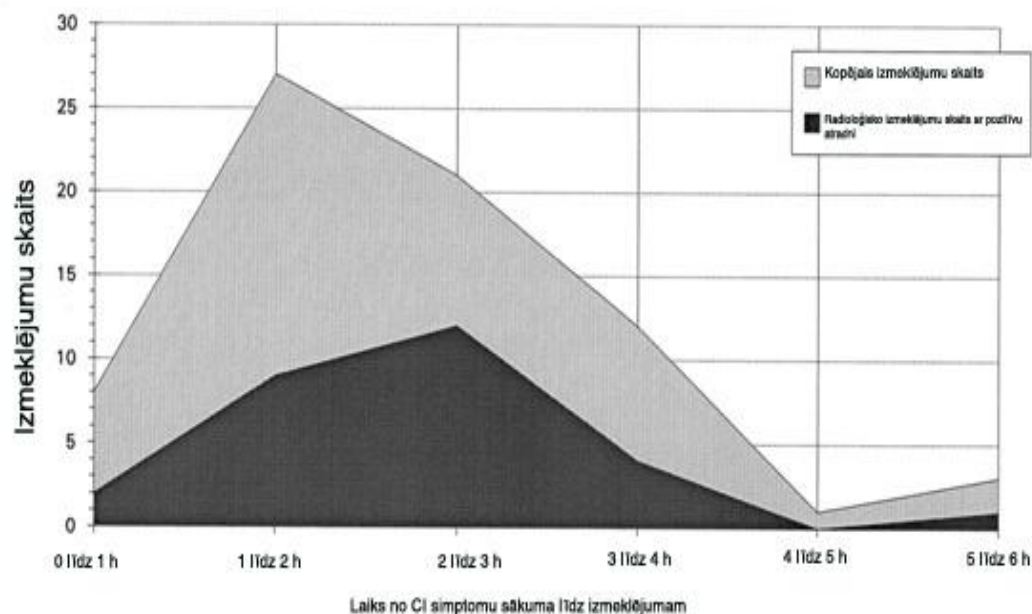
Mūsdienīga diagnostika. Zināms, ka cerebrāla infarkta diagnostikas pamatā ir rūpīgi ievākta slimības anamnēze, pacienta neiroloģiskā stāvokļa izvērtēšana un radioloģiskās diagnostikas izmeklējumi – smadzeņu datortomogrāfija (DT) un kodolmagnētiskā rezonanse (MRI). Neskatoties uz to, ka metodes ir pietiekoši precīzas un nepārtraukti tiek pilnveidotas aparatūru tehniskās iespējas, attēldiagnostiskai izmeklēšanai pastāv ierobežojumi. DT norāda uz išēmisku bojājumu lielākai daļai pacientu ar smagu un vidēju neiroloģisko defektu tikai 48 stundas pēc notikuma. (66) (Skat.1.5. att.) Pacientiem, kuri stacionēti pirmajās stundās pēc notikuma ar minimālu

smadzeņu audu bojājumu, natīva DT metode parasti nav informatīva. Protams, tādas metodes kā MRI un DT perfūzijas izmeklējums ir ļoti jutīgas un ļauj jau pirmajās slimības stundās konstatēt smadzeņu audu išēmisku bojājumu, tomēr ierobežotas metodes pieejamības dēļ to pielietošana stacionāros nav iespējama (skat. 1.6. un 1.7. att.). Tādēļ lielākajai daļai ārstu, kuri saskaras ar akūtu CI, par slimības diagnozi un ārstēšanas taktiku jāspriež, paļaujoties uz anamnēzes datiem, pacienta neiroloģiskās apskates un natīva DT izmeklējuma rezultātiem. (96)

Sākotnējās radioloģiskās attēldiagnostikas (natīvs DT izmeklējums) galvenais mērķis ir diferencēt hemorāģisku insultu no išēmiska insulta un savlaicīgi izslēgt insultam līdzīgu stāvokli, kas attīstījies citas slimības rezultātā. Tās galvenais uzdevums ir palīdzēt ārstam izlemt jautājumu par piemērotāko terapijas taktiku. Galvenās DT priekšrocības ir tās plašā pieejamība stacionāros un īsais izmeklējuma laiks, kas nepieciešams skenēšanai. Jaunākās multimodālās metodes, kas kombinētas ar perfūzijas vizualizāciju un angiogrāfiju, tiek izmantotas, lai mazinātu natīvas DT izmeklēšanas trūkumus un paaugstinātu metodes jutīgumu. Ar angiogrāfijas un perfūzijas metodi var vizualizēt smadzeņu vaskularizāciju, noteikt kolaterālās cirkulācijas pakāpi un diagnosticēt agrīnas išēmijas pazīmes. (122)

Akūta insulta gadījumā MRI demonstrē augstu jutīgumu pirmajās stundās pēc insulta, salīdzinot ar DT (attiecīgi MRI metodes jutība 95%–100% un DT metodes jutība 42%–75%). (43; 71) Literatūrā apraksta, ka ar MRI palīdzību išēmiskas izmaiņas atrod aptuveni vienai trešdaļai no visiem pacientiem, kuriem klīniski izpaužas tranzitori išēmiska lēkme. (109)

1995. gadā tika veikts pētījums, lai noteiktu, cik ātri pēc akūta cerebrovaskulāra notikuma iespējams konstatēt izmaiņas DT un MRI izmeklējumos. Tajā piedalījās 75 pacienti ar akūtu cerebrālu infarktu. 1.4. attēlā var redzēt pozitīvo un negatīvo radioloģisko atradņu skaitu un to dinamiku atkarībā no radioloģiskā izmeklējuma laika. (102)

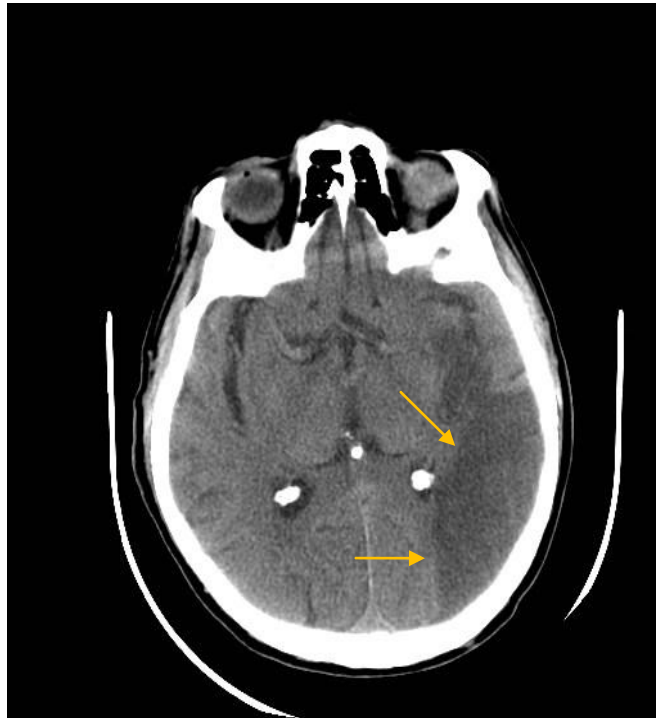


1.4. attēls. Sākotnējo diagnostisko izmeklējumu (DT vai MRI) saistība ar pozitīvo diagnostisko atradi pirmajās 6 cerebrāla infarkta stundās *

*Adaptēts no Stroke. 1995;26:807-812 Magnetic Resonance Versus Computed Tomographic Imaging in Acute Stroke J. P., Mohr M.D., Biller J.

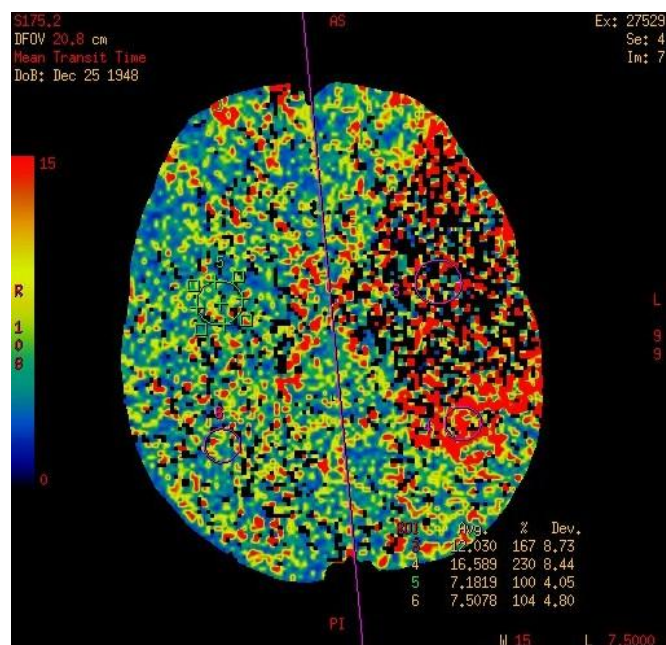
MRI metode nodrošina labāku izšķirtspēju, tomēr metodes izmantošanu ierobežo augstās izmaksas un pieejamības trūkums. Pašreizējās vadlīnijās MRI iesaka veikt pacientiem, kuriem var veikt intravenozo trombolītisko terapiju, situācijās, kad izmeklējumu ir iespējams veikt tikpat ātri kā DT un ir pieejams speciālists, kurš var interpretēt izmeklējuma rezultātus. (4) MRI izmeklējuma laika samazināšana ir vairāku pētījumu mērķis, un tiek izstrādāti protokoli, kas samazinātu izmeklēšanas laiku no 15–20 minūtēm līdz ≤ 5 minūtēm. (102)

Neskatoties uz progresu neiroloģiskās attēldiagnostikas jomā, ne visos stacionāros modernās radioloģiskās attēldiagnostikas metodes ir pieejamas un ir atbilstoša līmeņa datu interpretācija, t.i., īsā laika periodā veikt kompetentu izmeklējuma rezultātu apstrādi un interpretāciju. Jāatzīmē, ka mazākos centros MRI vai pat DT diagnostika nav pieejama, tādēļ biomarkieru noteikšana asins serumā būtu īpaši noderīga turpmākās terapijas taktikas plānošanā. Mūsdienīgai akūta insulta terapijai ir nepieciešama ļoti ātra, kompetenta speciālistu komandas rīcība. Biomarkieru rezultātu interpretēšanai nav nepieciešams speciāli apmācīts personāls, kā arī nav kontrindikācijas analīžu noteikšanai. (131)



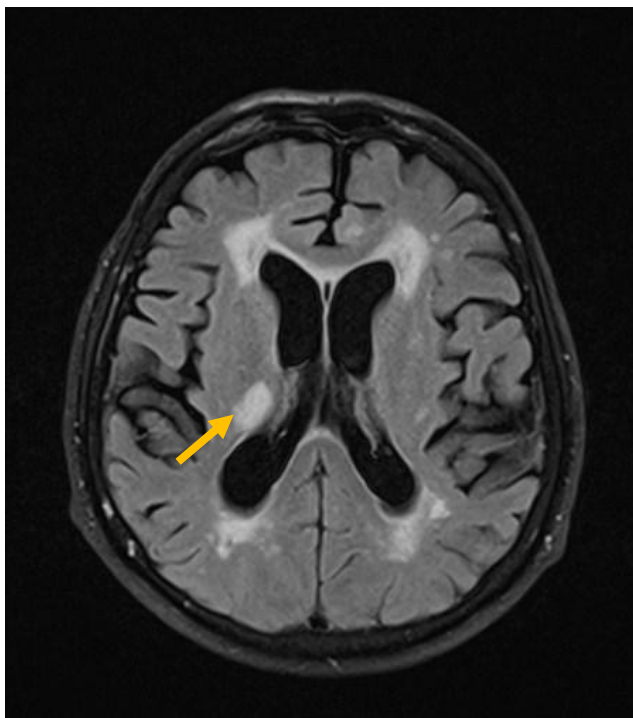
1.5.attēls. **DT izmeklējums***

*Adaptēts no P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Radioloģijas institūta arhīva – pētījuma pacienta izmeklējums



1.6. attēls **DT perfūzijas izmeklējums***

*Adaptēts no P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Radioloģijas institūta arhīva – pētījuma pacienta izmeklējums



1.7. attēls. **MRI metode pacientam ar akūtu cerebrālu infarktu***

*Adaptēts no P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Radioloģijas institūta arhīva – pētījuma pacienta izmeklējums

Ārstēšanas metodes. Cerebrāla infarkta ārstēšanā pirmo stundu laikā pēc simptomu izpausmes pielieto trombolīzi ar intravenozo rekombinēto audu plazminogēna aktivatoru (rt-PA), kas ir vienīgais medikaments ar pierādītu efektivitāti okludētā asinsvada rekanalizācijā līdz 4,5 stundām. (2; 126) Simptomātisko intracerebrālo asiņošanu dēļ agrīnas asinsvadu rekanalizācijas priekšrocības daļēji mazinās. Pielietojot rtPA terapijā, simptomātiskas hemorāģiskas transformācijas veidošanās risks, apkopojot sešu randomizētu pētījumu datus, ir 5,9% cerebrāla infarkta pacientiem, kontrolgrupā 1,1%. (44) Pēc trombolītiskās terapijas galvas smadzeņu hemorāģiskai transformācijai (HT) ir novēroti dažādi potenciālie riska faktori (piemēram, vecums, neiroloģisko simptomu smagums, augsts asinsspiediens, cukura diabēts anamnēzē, sirds slimība, zems trombocītu līmenis, iepriekšēja ārstēšana ar antiagregantiem). Simptomātiskas HT veidošanās risks ir vienāds jauniem cilvēkiem un pacientiem gados. (13; 28; 103)

HT patofizioloģija ir komplekss un dinamisks process, kas ir saistīts ar asinsvadu bojājumu, reperfūziju un asinsvada sienas caurlaidības izmaiņām. Asinsvada caurlaidība ir atkarīga no vairākiem faktoriem. Endotēlija šūnu savstarpējās saites un *lamina basalis*, kas sastāv no ārpusšūnu matricas proteīniem, novērš asins

šūnu elementu migrēšanu ārpus asinsvada, bet perivaskulārie astrocīti piedalās mikrovaskulatūras parenhimālās daļas veidošanā. (23)

Hematoencefaliskās barjeras (HEB) caurlaidībai izmainoties, asinīm ieplūstot ekstravazālā telpā, veidojas parenhīmas audu bojājums, to mehāniska kompresija, išēmija un asins šūnu izraisīta toksicitāte. (133)

HT veidošanās risks ir atkarīgs no trombolītiskā aģenta devas, ievadīšanas veida un laika pēc infarkta sākuma, kurā tas tiek ievadīts.

Patofizioloģiski pētījumi ar dzīvniekiem parādīja, ka fokāla galvas smadzeņu išēmija izraisa asinsvadu sienīgas caurlaidības traucējumus un tiešu HEB disfunkciju, kas ir svarīgi posmi HT attīstībā pēc trombolītiskās terapijas. (60; 75; 127)

Nesen uz MRI balstīti pētījumi apstiprināja strauju HEB bojājuma parādīšanos išēmiskā insulta gadījumā arī cilvēkiem, kā arī šī bojājuma saistību ar posttrombolītiskām hemorāģiskām komplikācijām. (47; 104)

Intraarteriāla trombolīze ir intravenozas trombolīzes alternatīva atsevišķiem slimniekiem ar akūtu išēmisku insultu. 20. gadsimta beigās veikti vairāki pētījumi par tiešu intraarteriālu trombolītiskā preparāta ievadi slimniekiem ar cerebrālu infarktu. Pētījumu pamatā bija preparāta ievadīšana asinsvada oklūzijas vietā, nodrošinot lielāku trombolītiskā līdzekļa koncentrāciju un tiešu iedarbību uz trombotiskām masām. (24; 76)

Šobrīd kritēriji intraarteriālai trombolītiskai terapijai ir līdzīgi intravenozai rtPA, bet intraarteriālai terapijai pieļauj lielāku ievadīšanas „laika logu” pēc CI sākuma (līdz 6 stundām). Tomēr NINDS datu apakšgrupas analīze uzrādīja, ka pacientiem ar funkcionāli smagu insultu varbūtība sasniegt klīniski nozīmīgu uzlabošanos ar rtPA ir tikai 8%. Šo pacientu sliktie rezultāti iedvesmoja meklēt akūta insulta ārstēšanas veidus, kas ir efektīvāki par rtPA. Mehāniskā embola un tromba evakuācija no asinsvada ir viena no tiešām metodēm. Mehāniskās ārstēšanas metodes paredz katetru lietošanu, lai tieši ievadītu (angiogrāfijas laikā) ierīci asinsvadā ar mērķi likvidēt trombu, kas nosprosto galvas smadzeņu artēriju. Mehāniskās trombolītiskās ierīces var atbrīvot asinsvadu no tromba dažu minūšu laikā. Savukārt farmaceitiskie trombolītiskie preparāti, pat tie, kas tiek ievadīti intraarteriāli, izšķīdina trombu apmēram divu stundu laikā. (12; 36; 128)

1.1.4. Biomarkieru loma cerebrāla infarkta diagnostikā

Pēdējos gados vairākos pētījumos ir konstatēts, ka pacientiem ar akūtu smadzeņu išēmiju pirmajās stundās pēc notikuma asinīs un cerebrospinalajā šķidrumā ir paaugstināts bioķīmisko vielu līmenis (iekaisuma mediatori, augšanas faktori u.c.). (101; 114) Šo vielu paaugstināšanās ir saistīta ar smadzeņu vielas bojājumu un pastāv uzskati, ka biomarkieru noteikšana var dot vērtīgu papildu informāciju, precīzāk

nosakot slimības diagnozi un ārstēšanas taktiku jau agrīnās slimības stadijās. Daži biomarkieri tiek uzskatīti par prognostiskiem rādītājiem, kas palīdz paredzēt cerebrovaskulāra notikuma iznākumu. (114)

Jāatzīmē, ka ne visus biomarkierus, kas potenciāli var izdalīties cerebrospinālajā šķidrumā un asinīs, pēc insulta var uzskatīt par derīgiem diagnostiskiem un prognostiskiem rādītājiem. Maksimālās koncentrācijas sasniegšanas laiks, kā arī bioķīmisko vielu izdalīšanās mehānismi, ir galvenie faktori, kas ierobežo biomarkieru pielietojumu klīniskajā praksē pacientiem ar akūtiem cerebrovaskulāriem notikumiem. (115)

Klīniskajā praksē biomarkierim ir jābūt pietiekoši specifiskam smadzeņu audiem un pieejamam, t.i., viegli nosakāmam perifērajās asinīs, rezultātiem jābūt ātri pieejamiem, kā arī jāizdalās akūtajā slimības periodā, un tā koncentrācijai ir jākorelē ar smadzeņu bojājuma plašumu. Biomarkierim ir jābūt ar prognostisku vērtību un informatīvam slimību diferenciāldiagnostikā. Lielākai daļai biomarkieru ir pietiekoši zems specifiskums un jutība, kā arī koncentrācijas pieaugums plazmā tiek novērots vēlīnās slimības stadijās. (101)

CI prognozes noteikšana būtu nozīmīga ne tikai pacientam, bet arī klīnicistiem un zinātniekiem. Šodien insulta pacientam prognozes noteikšanai pieejamie klīniski diagnostiskie modeļi nav pietiekoši precīzi, lai individuāli izvērtētu pacientu stāvokli. Nosakot asinīs biomarkieru līmeni, no katra iespējamā CI patoģenēzē iesaistītā patoloģiskā procesa – piemēram, iekaisuma, hemostāzes, neironu vai glijas bojājuma – tiktu iegūta informācija ne tikai par iespējamiem CI etioloģiskiem mehānismiem, bet arī par CI izveseļošanās prognozi un CI asociāciju ar atkārtota CI risku, miokarda infarkta risku, CI komplikācijām un citām iespējamām slimībām, piemēram, ļaundabīgām slimībām. Biomarkieri būtu lietderīgi periodā pēc CI, kad tie sniegtu informāciju par smadzeņu audu reģenerācijas procesu vai iespējamu komplikāciju attīstības risku. Piemēram, eksperimentālos pētījumos ir pierādīts, ka iekaisuma marķieri pēc cerebrāla infarkta ir asociēti ar palielinātu limfocītu infiltrācijas līmeni un sliktāku smadzeņu audu reģenerācijas procesu. (147)

Pētījumos apraksta pastiprinātu uzbudinošo neurotransmiteru (glutamāta) izdalīšanos, kuru darbība ir saistīta ar išēmiskās kaskādes un apoptozes mehānisma ierosināšanu, kā rezultātā notiek neironu un glijas šūnu bojāeja. (27)

Paaugstināta neirotrofo vai neiroprotektīvo marķieru koncentrācija tiek saistīta ar neironālu reģenerācijas procesu, savukārt paaugstināta pretiekaisuma marķieru koncentrācija pacientam ar insultu ir asociēta arī ar citiem nelabvēlīga iznākuma procesiem, piemēram, ļaundabīgiem audzējiem vai dziļo vēnu trombozi. (73)

Kombinēts diagnostisks biomarkieru tests būtu piemērotāks pacientiem ar akūtu CI, ņemot vērā tā komplekso patofizioloģiju. (106)

Kombinēta bioķīmisko marķieru noteikšana vienlaicīgi ar citiem attēldiagnostiskiem rādītājiem no katra iespējamā insulta etioloģiskā momenta būtu alternatīva insulta diagnostikā. (68)

1.2. S100 proteīns un NSE kā cerebrāla infarkta biomarķieri

1.2.1. S100 proteīna struktūra, funkcijas, asociācija ar slimībām un to diagnostiku

S100 proteīna struktūra un funkcijas. 1965. gadā Mūrs (*Moore*) kā pirmos saimes proteīnus S100A1(α) un S100B(β) izolēja no vērša smadzenēm un piešķīra nosaukumu S100, pateicoties šķīdībai 100% piesātinātā amonija sulfāta šķīdumā. S100 ir neliels dimēra proteīns ar aptuveni 10,5 kD molekulāro svaru, kas pieder poligēnai kalciju saistošai proteīnu saimei. (91; 35)

Līdz šim S100 proteīnu saimē ir identificēts vismaz 21 proteīns. Galvenokārt S100A1 un S100B rodas centrālajās nervu sistēmas šūnās, taču tie rodas arī melanomas šūnās un līdz zināmai robežai arī citos audos. Funkcionālais proteīns, kas sastāv no homodimēriem vai heteromēriem A1 un B, ir iesaistīts vairākās intracelulārās un ekstracelulārās regulēšanas darbībās. (86; 91)

S100 $\beta\beta$ homodimērs augstā koncentrācijā ir atrodams glijas un Švanna šūnās. S100 $\alpha\beta$ ir atrodams glijas šūnās. S100 $\alpha\alpha$ ir atrodams nierēs, šķērsvītrotā muskulatūrā, sirds muskulī, taukaudos un limfocītos. (51)

Smadzeņu audu bojājuma gadījumā noteicošā ir homodimēra proteīna forma, kas sastāv no diviem monomēriem (S100 $\beta\beta$). Šis homodimērs tiek sintezēts tikai glijas šūnās, un vislielākajā koncentrācijā tas koncentrējas tikai smadzeņu audos. Tā molekulmasa ir 21 kD. Literatūrā tiek aprakstīti vairāk nekā 20 S100 proteīnu. (8)

S100B proteīns ir glijas specifisks kalcija jonu saistošs proteīns, kas regulē šūnas augšanas procesus (neirotrofs faktors), piedalās šūnu cikla regulācijā, šūnu kontrakcijas, kustību, transkripcijas un šūnu diferenciācijas procesos. S100B proteīns strukturāli ir līdzīgs kalmodulīnam, kas arī ir kalcija jonu saistošs proteīns. S100B proteīnu funkcija tiek modulēta, piesaistoties metāla joniem. Piesaistot Ca^{2+} , S100 proteīnam tiek nodrošināta savstarpējas iedarbības funkcija ar citiem proteīniem, savukārt piesaistot Zn^{2+} , tiek nodrošināta precīza proteīna funkcijas regulācija. S100B proteīnam piemīt izteikta afinitāte pret Zn^{2+} . Intracelulāri S100B proteīns darbojas kā Ca^{2+} sensors, uztverot jonu koncentrācijas pieaugumu un nodrošinot šūnas atbildi uz to (skat. 1.8. att.). Ievērojams S100B proteīnu daudzums atrodas ekstracelulāri, piesaistot

glikolīzes beigu produktus. S100B proteīna funkcija ir stingri atkarīga no tā koncentrācijas: nanomolekulu līmenī tam ir neiroprotektīva nozīme, savukārt mikromolekulu koncentrācijā tas veicina apoptozi. Abi S100B proteīna ekstracelulārie efekti, t.i., trofiskie un toksiskie, tiek nodrošināti ar glikolīzes beigu produktu receptoru palīdzību. Lielam skaitam S100 proteīnu (S100A1, S100A2, S100A4, S100A5, S100A6, S100A7, S100A8/A9, S100A11, S100A12, S100B) raksturīga savstarpēja iedarbība ar glikolīzes beigu produktu receptoru palīdzību. S100 proteīni izraisījuši nozīmīgu interesi potenciāli jaunu terapeitisku mērķu sasniegšanā to neregulētās ekspresijas un atbildes reakcijas uz stresu dēļ, kā arī asociāciju ar degeneratīvām un autoimūnām slimībām. (42; 140)

Lielākā daļa cilvēka S100 proteīnu kodējošais gēns atrodas 1q21 hromosomā. Šis gēns kodē S100A1 līdz S100A16. Citus S100 proteīnus (S100B, S100P, S100Z) kodē gēni, kas lokalizēti 21, 4 un 5 hromosomā (skat. 1.2. tab.).

S100 proteīna grupas pārstāvji demonstrē izteiktu audu un šūnu specifisko ekspresiju. S100 proteīni pilda ne tikai intracelulāras, bet arī ekstracelulāras funkcijas, dažiem S100 proteīniem piemīt citokīniem līdzīga darbība.

Tā kā S100B proteīnu smadzenēs galvenokārt producē astrocīti, tas ir astroglijas aktivācijas marķieris. Šo kalciju saistošo proteīnu producē arī oligodendrocīti, mikroglia, neironi un ekstracerebrālie audi. (35; 87)

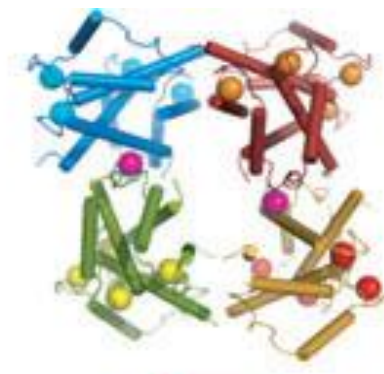
S100B proteīna izdalīšanās no bojā ejošās šūnas notiek nekavējoties, un tas, neatkarīgi no šūnas nāves, tiek sekretēts regulējošā veidā. (117)

Akūta cerebrāla infarkta gadījumā S100B proteīna koncentrācija sāk paaugstināties pirmajās 8 stundās un saglabājas augsta 72 stundas. (42)

Ārpus centrālas nervu sistēmas S100B proteīns tiek atrasts arī hondrocītos un melanocītos. S100B proteīns ir 0,2% no visiem smadzeņu proteīniem. (94) Tā līmenis smadzeņu bojājuma gadījumā paaugstinās arī asinīs. Liela uzmanība S100B proteīnam kā biomarķierim tiek veltīta tieši tādēļ, ka to daudzu slimību gadījumos var izmantot kā diagnostisku un prognostisku biomarķieri. (18; 69)

S100B proteīns metabolizējas nierēs un tiek izvadīts urīnā. Tā pussabrukšanas periods ir 25–120 min. (51; 35) Serumā S100B proteīna koncentrācija ir ļoti zema (0,03–0,12 µg/l), tā ir ievērojami augstāka smadzeņu audos ekstracelulārā un intracelulārā telpā.

Veseliem cilvēkiem S100B proteīna līmenis nav atkarīgs no dzimuma un vecuma. (64)



1.8. attēls. Cilvēka S100B proteīna homodimēra struktūra saistīta ar Ca^{2+} un Zn^{2+} *

*Adaptēts no Ostendorp T., Diez J., Heizmann C.W., Fritz G., 3D10, 2010.

1.2. tabula

S100 proteīna saimes pārstāvji un to lokalizācija hromosomās*

S100 proteīna pārstāvji	Hromosomas
S100A1-S100A18 triholīns fillagrīns repetīns	1q21
S100B	21q22
S100G	Xp22
S100P	4p16
S100Z	5q14

* Adaptēts no Claus W., Heizmann, G. F., Beat W. Schäfer. Frontiers in Bioscience 7, d1356-1368, May 1, 2002

S100B proteīna saistība ar slimībām. S100B proteīna līmenis korelē ar smadzeņu vielas bojājuma plašumu neirodeģeneratīvu, traumatisku smadzeņu bojājumu, subarahnoidālās hemorāģijas, kā arī išēmisku insultu gadījumos. S100B proteīnu uzskata arī par neinvazīvo marķieri, kas var norādīt uz hematoencefaliskās barjeras bojājumu. (63) S100B proteīna koncentrācija asinīs paaugstinās arī pacientiem ar malignitāti – zināms, ka melanomas pacientiem melanocīti šo proteīnu ekspresē lielā daudzumā. (112)

Literatūrā apraksta, ka S100B proteīns ir paaugstināts cerebrospīnālā šķidrumā multiplās sklerozes, akūta encefalomielīta, smadzeņu audzēja, Gijēna Barē sindroma, demences un cerebrovaskulāro slimību gadījumos. (58; 63)

Cerebrovaskulāro slimību un subarahnoidālās hemorāģijas gadījumā ir novērojamas visievērojamākās izmaiņas cerebrospīnālā šķidrumā. S100B proteīna līmenis korelē ar smadzeņu audu bojājumu, un tam ir prognostiska nozīme. Tomēr jāatzīmē, ka pacientiem ar akūtu cerebrovaskulāro patoloģiju lumbālpunkcija nav mērķtiecīga. (121)

Pacientiem, kuri cieš no ļaundabīgas melanomas, īpaši II, III un IV stadijā, paaugstināta S100 koncentrācija serumā var liecināt par slimības progresēšanu. (90)

S100B proteīns literatūrā aprakstītajos pētījumos. Literatūrā tiek aprakstītas dažādas S100B proteīna līmeņa noteikšanas priekšrocības klīniskā praksē, pamatā prognozējot CNS bojājumu smadzeņu išēmijas, hipoksijas un traumas rezultātā. Daudzi pētījumi ir veltīti marķieru izvērtēšanai asinīs, bet neiroloģisko slimību gadījumos to izvērtēšana un interpretēšana asins paraugos ir traucēta vairāku iemeslu dēļ: nepastāvīga HEB, marķieru izvadīšanas ātruma izmaiņas nieru un aknu funkcionālas darbības traucējumu gadījumā un ekstracerebrāli sekretēto biomarķieru ietekme uz tā koncentrāciju asinīs. Nosakot marķieru koncentrāciju cerebrospīnālajā šķidrumā, var izvairīties no dažādas HEB šķērsošanas traucējumu ietekmes, kā arī nieru un aknu mazspējas ietekmes uz biomarķieru līmeni. Daži autori literatūrā apraksta, ka S100B proteīna koncentrāciju ietekmē arī ekstracerebrālie audi, kas producē šo proteīnu un var ietekmēt tā koncentrāciju asinīs. (67)

Kaners A. (*Kanner A.*) ar līdzautoriem un Gonsalves K. A. (*Goncalves C. A.*) apraksta, ka S100B proteīns atspoguļo HEB caurlaidības izmaiņas, nepastāvot neironālam bojājumam. Tādejādi secinot, ka S100B proteīna koncentrācija serumā var pieaugt pirms nozīmīgām neiroloģiskās disfunkcijas pazīmju izpausmēm vai neironu bojāejas. (6; 67)

Literatūrā apraksta arī pretējus viedokļus iepriekš aprakstītam. *Fama N. (Pham N.)* un citu līdzautoru pētījuma mērķis bija raksturot audu, kas piedalās S100B proteīna

producēšanā, specifiskumu un izvērtēt, kā ekstracerebrāli sekretētais biomarkieris izmaina tā koncentrāciju serumā. Pētījumā analizēja 9 audu veidus ar ELISE un *Western blot* metodēm. Smadzeņu audi un taukaudi tika analizēti arī ar masas spektrometrijas metodi. Šajā pētījumā apstiprināja, ka S100B proteīna sekrēcijā piedalās arī citi audi, tomēr īpaši uzsverot, ka S100B proteīna homodimērs lielākoties tiek sekretēts galvas smadzenēs. Pētījuma rezultāti parādīja, ka ekstrakraniālie audi, kas sekretē S100B proteīnu, būtiski neietekmē tā līmeni serumā. Tomēr jāatzīmē, ka pētījumā tika novērotas krusteniskās reakcijas ar citiem olbaltumiem, kas atrodas serumā un kas mākslīgi palielina S100B līmeni serumā. (97)

Bibertālera (*Biberthaler*) u. c. pētījumā, kurā S100B proteīns tika noteikts pacientiem ar nelielu galvas traumu, izvērtējot atkārtota neiroradioloģiska izmeklējuma nepieciešamību, secināja, ka S100B proteīns mazāks par 0,1 ng/mL ir asociēts ar zemāku risku neiroradioloģiskām izmaiņām dinamiskā. Tādejādi apgalvojot, ka, nosakot S100B proteīna līmeni serumā, ir iespējams izvērtēt neiroradioloģisko izmeklējumu nepieciešamību pacientiem pēc nelielām galvas traumām. (14)

Butners (*Buttner*) u. c. autori apraksta, ka kritiski būtu jāizvērtē S100B proteīna līmeņa pieaugums pēc sternotomijas, veicot kardioķirurģiskas manipulācijas, jo S100B proteīna un arī NSE koncentrāciju ietekmē autotransfūzija, hemolīze, asinspārliešanas manipulācijas, nieru mazspēja. Marķieru līmeņa izmaiņas dinamiskā kardiopulmonārā šunta izveidošanas manipulācijas laikā (to maksimālā koncentrācija ir manipulācijas sākumā) ir atšķirīga no marķieru līmeņa izmaiņām dinamiskā cerebrāla infarkta gadījumā (maks. 2–4 dienā). (19)

S100B proteīns vairākos literatūras avotos tiek atspoguļots kā perifērs HEB bojājuma marķieris saistībā ar CNS bojājumu.

Markisa N. (*Marchi N.*) u. c. autoru pētījumā pacientiem jātrogēni tika veikts HEB bojājums, un 25% pacientu tika novēroti fokāli motori krampji, kā arī S100B proteīna koncentrācijas pieaugums. Tādēļ citi autori S100B proteīnu uzskata par HEB bojājuma indikatoru, nevis kā neironu bojājuma vai cita veida smadzeņu bojājuma biomarkieri. (110) Neskatoties uz to, ka S100B proteīns ir pietiekoši pētīts biomarkieris arī saistībā ar cerebrālu infarktu, joprojām trūkst praktisku uz pētījumiem balstītu datu par tā klīnisko nozīmi. (83; 84)

1.2.2. NSE struktūra, funkcijas, asociācija ar slimībām un to diagnostiku

NSE struktūra un funkcijas. Neironu specifiskā enolāze (NSE) ir glikolītisko enzīmu enolāzes dimēriskais izoenzīms (2-fosfo-D-glicerāta hidrolāze), kas sastopama dažādās dimēriskās izoformās un sastāv no trim imunoloģiski dažādām apakšvienībām – α , β , γ . Enolāzes α apakšvienība sastopama dažādu veidu zīdītāju audos, bet β apakšvienība atrodama galvenokārt sirdī un šķērssvītrotajā muskulatūrā. Enolāzes izoformas $\alpha\gamma$ un $\gamma\gamma$, ko dēvē par neironu specifisko enolāzi (NSE) jeb γ -enolāzi, galvenokārt atrodamas neironos un neiroendokrīnajās šūnās lielā koncentrācijā, kā arī no tām radušajos audzējos. (74) Tā molekulmasa ir 80 kD. Smadzeņu šūnās tas ir 1,5% no visiem šķīstošiem enzīmiem, un, galvenokārt, NSE atrodas neironu citoplazmā un nelielos daudzumos arī neiroendokrīnās šūnās. (110)

Iespējams, ka NSE ir saistīts ar neironu hlorīda līmeņa palielināšanos, kad ir traucēta neirālā aktivitāte. NSE piedalās šūnu glikolīzes procesos un katalizē 2-fosfoglicerātu uz fosfoenolpiruvātu. Nelielā koncentrācijā šis enzīms ir atrodams eritrocītos un trombocītos (arī megakariocītos). Tādēļ hemolīzes gadījumā serumā ir izteikti augsts NSE līmenis. 98% NSE veidojas smadzenēs. Uzskata, ka NSE ir informatīvs bioķīmiskais marķieris neironu bojājuma gadījumos. (89; 119; 120; 130)

Cerebrāla infarkta, galvas traumas un citu smadzeņu vielas bojājuma gadījumā izmainās HEB caurlaidība, kā rezultātā tiek izraisīta astrogliālo šūnu dezintegrācija un NSE izdalīšanās cerebrospinālā šķidrumā un serumā. (82)

NSE koncentrācija serumā ir mainīga. Literatūrā aprakstītajos pētījumos tā maksimālais līmenis vērojams 96 stundas pēc akūta CI sākuma un dažos gadījumos 6 dienas pēc CI sākuma. (120) NSE bioloģiskais pussabrukšanas periods serumā ir vairāk nekā 48 stundas. (141)

NSE asinīs nokļūst divos veidos, t.i., caur cerebrospinālo šķidrumu drenējoties uz venozo asinsriti un difūzijas ceļā caur hematoencefālo barjeru, t.i., no smadzenēm uz asinīm. Izteiktas smadzeņu hipoksijas rezultātā tā līmenis asinīs ir augsts, tas ir izskaidrojams ar NSE transportēšanos ar cerebrospinālā šķidruma starpniecību un ar koncentrācijas gradienta pastāvēšanu starp ekstracelulāro šķidrumu un asinsvadu, kā rezultātā notiek NSE ieplūšana venozā asinsritē. Hipoksijas rezultātā augstā un ātri pieaugošā NSE koncentrācija ir izskaidrojama tieši ar NSE difūziju ekstracelulārā telpā un no tās asinsritē. (100)

NSE proteīna saistība ar slimībām. Paaugstināta NSE koncentrācija (>12 ng/mL) serumā novērota pacientiem ar labdabīgām plaušu un smadzeņu slimībām (meningīts, encefalīts, spinocerebelāras deģenerācijas, cerebrāli infarkti, intracerebrālas

hematomas, subarahnoidālas asiņošanas, galvas trauma, šizofrēnija, Jakoba–Kreicfelda slimība). 1995. gada pētījumā tika aprakstīta paaugstināta NSE koncentrācija arī Kreicfelda–Jakoba slimības gadījumā. (146)

NSE līmenis ir paaugstināts arī perinatāla smadzeņu bojājuma, Alcheimera slimības, krampju, Laima slimības, tīklenes atslāņošanās, vairogdziedzera, aizkuņģa dziedzera, priekšdziedzera vēžu gadījumā. Literatūrā Šāršmits H, (*Schaarschmidt H.*) apraksta, ka paaugstināts NSE līmenis, vērojams hipoksiska smadzeņu bojājuma, smadzeņu audzēju, intracerebrālas hemorāģijas, smadzeņu tūskas gadījumā. (108)

NSE tiek aprakstīts kā optimāls marķieris sīkšūnu bronhiālās karcinomas diagnostikai. Paaugstināta NSE koncentrācija novērojama 60–81% sīkšūnu bronhiālās karcinomas gadījumos. NSE nav korelācijas ar metastāžu vietu vai ar cerebrālajām metastāzēm, taču ir laba korelācija ar klīnisko stadiju, t.i., slimības pakāpi. Reaģējot uz ķīmijterapiju, NSE koncentrācija audzēja šūnu citolīzes rezultātā īslaicīgi pieaug 24–72 h pēc pirmā terapijas cikla. Audzēja remisijas laikā 80–96% pacientu novērotas normālas vērtības. Recidīva gadījumā NSE vērtības pieaug. NSE ir noderīgs kā atsevišķs prognostisks faktors un aktivitātes marķieris sīkšūnu bronhiālās karcinomas terapijas monitoringa laikā un slimības gaitā. (74)

Bērniem ar neuroblastomu 62% gadījumu ir noteiktas NSE vērtības virs 30 ng/ml. Mediānas pieaug atbilstoši slimības stadijai.

68–73% pacientu ar seminomu novērots klīniski būtisks NSE vērtību pieaugums. Starp NSE un slimības klīnisko gaitu pastāv korelācija.

Ļaundabīgu karcinomu gadījumā 22% gadījumu visās stadijās novērotas vērtības virs 25 ng/mL. Tikai reizēm paaugstinātas NSE vērtības serumā novērojamas smadzeņu audzēju, tādu kā glioma, meningeoma, neurofibroma un neironoma gadījumā. (100; 110)

NSE proteīns literatūrā aprakstītajos pētījumos. Literatūrā apraksta, ka NSE ir vienīgais marķieris, kas norāda uz traumatisku neironu bojājumu. Paaugstināts NSE līmenis plazmā novērojams pēc smagas galvas traumas, un ir novērojama tā korelācija ar klīnisko iznākumu, Glāzgovas komas skalu. (21)

Literatūrā apraksta NSE korelāciju ar smadzeņu audu bojājuma plašumu 72 stundas pēc CI sākuma. Šis modelis tiek pierādīts pētījumos, kas veikti ar dzīvniekiem un cilvēkiem. (50)

Pandeya A. (*Pandey A.*) ar līdzautoriem 2011. gadā pacientiem ar cerebrālu infarktu izvērtēja NSE korelāciju ar glikozes līmeni asinīs. Pētījumā novēroja nozīmīgu NSE un lipīdu profila līmeņa pieaugumu, salīdzinot ar kontrolgrupu. Cerebrāla infarkta

pacientiem ar hiperglikēmiju (>7 mmol/l) bija palielināts NSE līmenis serumā, lipīdu līmenis asinīs un NIHSS skalas punktu skaits, salīdzinot ar cerebrāla infarkta pacientiem, kuriem bija normoglikēmija. Pētījumā insulta pacientiem ar hiperglikēmiju tika novērota pozitīva NSE korelācija ar glikozes līmeni serumā. Tādejādi secināts, ka pacientiem ar cerebrālu infarktu un hiperglikēmiju ir prognozējams slikts klīniskais iznākums un ievērojami paaugstināts NSE līmenis. (95)

Arī citos pētījumos hiperglikēmija tiek aprakstīta kā sliktas prognozes rādītājs pacientiem ar CI – kaut gan nav īsti skaidrs, kādā veidā notiek šī mijiedarbība. (135) Viena no teorijām liecina, ka hiperglikēmija akūtā insulta fāzē veicina neironu nekrozes procesu un inducē acidozi smadzenēs išēmiskās penumbras zonā, kā rezultātā izdalās NSE. Glikozes līmenis asinīs ir paaugstināts agrīnā cerebrāla infarkta fāzē – 2/3 literatūrā analizētos pētījumos pacientiem ar dažādu subtipu CI, iestājoties stacionārā, tiek novērots paaugstināts glikozes līmenis serumā. (111)

Citos pētījumos tika pierādīts, ka hiperglikēmija veicina tūskas veidošanos ap hemorāģiska cerebrāla infarkta zonu. (72)

Barons (*Barone*) u. c. autori eksperimentālos pētījumos ar dzīvniekiem atklājuši, ka pēc ACM oklūzijas NSE līmenis serumā paaugstinās 2 stundas. (10) No tā var secināt, ka fokālas išēmijas gadījumā pastāv dažādi patofizioloģiski marķieru atbrīvošanās mehānismi, kā rezultātā serumā paaugstinās to līmenis. Išēmijas gadījumā neironu citoplazma atbrīvo NSE, pirms vēl ir sācies neironu neatgriezenisks bojāejas mehānisms. Pirmais NSE līmeņa pieaugums 7 stundas pēc insulta atspoguļo sākotnējo neironu bojājumu, nākošais, pēc 18 stundām, ir saistīts ar sekundāro neironu bojājuma mehānismu, t.i., tūsku un intrakraniālā spiediena palielināšanos. Vēlīnāku S100B proteīna koncentrācijas maksimumu skaidro ar citādu patofizioloģisko atbrīvošanās mehānismu un mikroglijas reakciju uz išēmiju. Fokālas išēmijas gadījumā penumbras zonas apvidū nekrotiskajās šūnās tiek bojāta šūnu membrāna un, pastāvot citotoksiskai un vazogēnai tūscai, tiek sekmēta S100B proteīna izkļūšana no citosola ekstracelulārā telpā. (55)

Apkopjot literatūrā aprakstīto informāciju par biomarķieriem, nav vienota viedokļa, kā arī ir dažādi pētījuma dizaini, kas liedz pētniekiem izteikt vienotu viedokli par biomarķieru nozīmi cerebrovaskulārās patoloģijas diagnostikā.

2. MATERIĀLI UN METODES

Promocijas darbs veikts Rīgas Stradiņa universitātes Neiroloģijas un neiroķirurģijas katedras klīniskajā bāzē – VSIA Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Neiroloģijas klīnikā sadarbībā ar slimnīcas Klīniskās imunoloģijas centru un Radioloģijas institūtu.

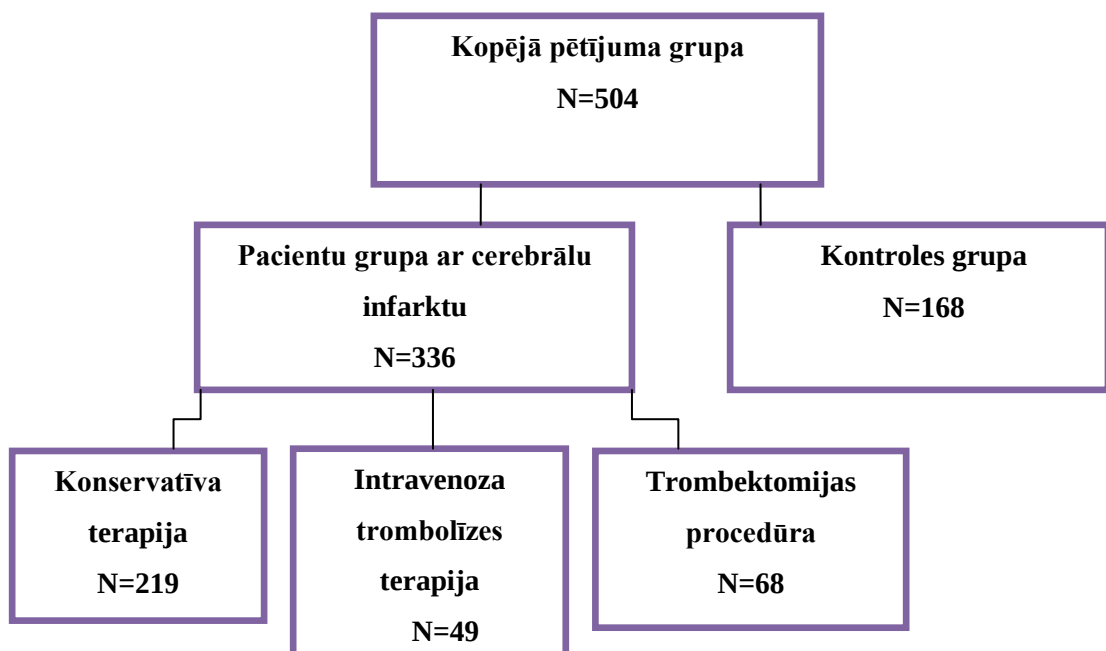
2.1. Klīniskā daļa

2.1.1. Pētījuma populācija

Laika posmā no 2008. gada oktobra līdz 2011. gada martam pētījuma datu bāzē tika iekļauta 504 pacientu medicīniskā informācija, no tiem 168 kontroles grupas pacienti un 336 pacienti, kuri saskaņā ar izstrādātajiem iekļaušanas kritērijiem Neiroloģijas klīnikā iestājās ar diagnozi cerebrāls infarkts. Visiem pacientiem tika noteikts S100 proteīna un NSE līmenis serumā pirmajās 24 stundās kopš CI simptomu izpausmes sākuma.

68 pētījuma grupas pacientiem ar CI veica trombektomijas procedūru. 49 pētījuma grupas pacientiem ar CI veica intravenozu trombolīzi ar rt-PA. 219 pētījuma grupas pacientiem ar CI pielietoja konservatīvu CI ārstēšanu.

Kontroles grupā (N = 168) tika iesaistīti pacienti ar neiekaisīga rakstura mugurkaulāja patoloģiju, kuri ārstējās Neiroloģijas klīnikā, un visiem tika noteikts S100 proteīna un NSE līmenis serumā. Pacientu sadalījums pa grupām parādīts 2.1. attēlā.



2.1. attēls. Pacientu sadalījums pa grupām

2.1.2. Pacientu grupas iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji

Iekļaušanas kritēriji:

- akūts cerebrāls infarkts,
- līdz 24 stundām no cerebrāla infarkta simptomu sākuma.

Izslēgšanas kritēriji:

- neirodeģeneratīvas CNS slimības,
- onkoloģiskas slimības anamnēzē.

2.1.3. Kontroles grupas iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji

Iekļaušanas kritēriji:

- nav akūta cerebrāla infarkta,
- anamnēzē nav datu par cerebrālu infarktu.

Izslēgšanas kritēriji:

- neirodeģeneratīvas CNS slimības,
- onkoloģiskas slimības anamnēzē.

2.1.4. Pētījuma grupas pacientu anketas raksturojums

Visu pacientu dati tika iekļauti speciāli pētījumam izstrādātā anketā, kas pievienota promocijas darba pielikumā Nr.1. Šajā anketā tika iekļauta informācija par pamata demogrāfiskiem rādītājiem, dati par esošām blakusslimībām, pacientu funkcionālā stāvokļa novērtējums, vizuālās radioloģiskās attēldiagnostikas izmeklējumu rezultāti, terapijas taktika, hospitalizācijas ilgums un laboratoro izmeklējumu rezultāti.

2.1.5. Pacientu funkcionālā stāvokļa novērtēšana

Pacientu funkcionālo stāvokli izvērtēja, izmantojot modificēto Rankina skalu (mRS) un Nacionālo Veselības institūta insulta skalu (*National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS*) iestāšanās un izrakstīšanās laikā no stacionāra.

NIHSS ir standartizēta izmeklēšanas skala, ko pielieto neiroloģisko traucējumu izvērtēšanai pacientiem ar akūtu CI. Ar to tiek izvērtēta samaņas pakāpe, acu kustības, redzes lauki, sejas parēze, kustību deficīts ekstremitātēs, ataksija, afāzija, dizartrijs, neuzmanība. Maksimālais punktu skaits – 42, minimālais – 0 punkti. Lielākam punktu skaitam atbilst smagāks neiroloģiskais deficīts. 0 punkti – nav CI neiroloģiskas simptomātikas, 1–4 punkti – viegla CI neiroloģiska simptomātika, 5–15 punkti – vidēji

smaga CI neiroloģiska simptomātika, 15–20 punkti – vidēji smaga/smaga CI neiroloģiska simptomātika, 21–42 punkti – smaga CI neiroloģiska simptomātika.

mRS ir skaitliska funkcionālā novērtējuma skala, ko izmanto invaliditātes līmeņa novērtēšanai pacientiem pēc CI. Pacienti saņem novērtējumu skalā no 0 līdz 6, kur 0 nozīmē simptomu pilnīgu neesamību, bet lielāki skaitļi nozīmē arvien smagāku invaliditātes pakāpi (skat. 2.1. tab.).

2.1. tabula

Modificētā Rankina skala*

Punktu skaits	Funkcionālā stāvokļa apraksts
0	Simptomu pilnīga neesamība
1	Nenožīmīgs funkcionāls ierobežojums; pacients ir spējīgs patstāvīgi veikt ikdienas darbus
2	Neliela funkcionāla nespēja; pacients nav spējīgs veikt visus ikdienas darbus, bet ir spējīgs sevi apkopt
3	Mērena funkcionāla nespēja; pacients ir spējīgs pielāgoties ikdienas darbiem, neprasot būtisku apkārtējo palīdzību
4	Mēreni smaga funkcionāla nespēja, pacients nevar patstāvīgi pārvietoties un sevis apkopšanai ir nepieciešama apkārtējo palīdzība
5	Smaga funkcionāla nespēja, pacients ir guļošs un ir nepieciešama ikdienas aprūpe
6	Nāve

*Adaptēts no Van Swieten J.C., Koudstaal P.J., Visser M.C., Schouten H.J., van Gijin J. (1998). Stroke 19(5),604–7

Pētījuma pacientiem ar CI, kuriem pielietoja intravenozo trombolīzes terapiju ar rt-PA un trombektomijas procedūru, funkcionālo neiroloģisko stāvokli pēc NIHSS izvērtēja atkārtoti pēc terapijas. Pielietoto terapiju uzskatīja par efektīvu, ja pacienta funkcionālais neiroloģiskais stāvoklis pēc tās uzlabojās par 2 punktiem pēc NIHSS skalas.

2.1.6. Radioloģiskās diagnostikas metodes

Visiem pētījuma pacientiem ar CI (N = 336), iestājoties stacionārā neatliekamā medicīnas centrā (NMC), tika veikts DT izmeklējums galvas smadzenēm. Atkārtotu vizuālu attēldiagnostikas radioloģisku izmeklējumu galvas smadzenēm (vDg_atk.) ārstēšanās laikā veica pacientiem:

- 1) 24 stundas pēc intravenozās trombolīzes terapijas ar rt-PA.

- 2) 24 stundas pēc trombektomijas procedūras.
- 3) Pacientiem, kuriem novēroja dinamiskā neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanos.
- 4) Pacientiem, kuriem iestāšanās laikā stacionārā DT (natīvā) izmeklējumā nevizualizēja CI.

Pacientiem izvērtēja, balstoties uz radioloģisko atradi galvas smadzenēs. Pacienti CI apakšgrupās tika iedalīti atbilstoši vizuālā radioloģiskā attēldiagnostikas noizmeklējumā noteiktajam smadzeņu išēmijas plašumam: DT negatīvā CI apakšgrupa, lakunāra CI apakšgrupa, parciāla CI apakšgrupa, totāla CI apakšgrupa.

2.2. Laboratorisko izmeklējumu daļa

Pētījuma grupas pacientiem un kontroles grupai kvantitatīvi tika noteikts S100 proteīna un NSE līmenis serumā. Pētījuma grupas pacientiem ar cerebrālu infarktu (N = 336), iestājoties stacionārā, līdz 24 stundām kopš cerebrāla infarkta simptomu izpausmes tika paņemts analīzes materiāls (asins paraugs) imunoloģiskai analīzei. Analīžu materiāls, ievērojot glabāšanas un transportēšanas rekomendācijas, tika nogādāts Klīniskās imunoloģijas centrā.

Abus proteīnus noteica, izmantojot elektroķīmisko luminiscences imunoloģisko testu „ECLIA”, izmantojot *Elecsys* 2010 imunoloģisko testu analizatoru.

Testa princips: „sviestmaizes” princips. Kopējais testa ilgums 18 minūtes.

1. inkubācija: biotinilēta monoklonāla specifiska (NSE vai S100 proteīna) antivielu un monoklonāla specifiska (NSE vai S100 proteīna) antivielu, iezīmēta ar rutēnija kompleksu, reaģē, veidojot „sviestmaizes” kompleksu.

2. inkubācija: pēc ar streptavidīnu klātu mikrodaļiņu pievienošanas komplekss tiek iesaistīts ar cieto fāzi, mijiedarbojoties biotīnam un streptavidīnam.

Reakcijas maisījums tiek iesūkts mērīšanas kamerā, kur mikrodaļiņas magnētiski uztver elektroda virsmā. Pēc tam ar ProCell tiek atdalītas nesaistītās vielas. Tālāk, pievadot elektrodam spriegumu, tiek izraisīta ķīmiskās luminiscences emisija, kas tiek mērīta ar fotopavairotāja palīdzību.

Rezultāti tiek noteikti, izmantojot kalibrācijas līkni, kuru katram instrumentam individuāli izveido ar 2 punktu kalibrāciju, un apkopojuma līkni, kas tiek nodrošināta, izmantojot reaģenta svītrkodu.

Praktiski veseliem pieaugušiem cilvēkiem S100 proteīna līmenis (mediāna) ir 0,046 µg/L, 95. procentīle ir 0,105 µg/L. Mērījumu diapazons: 0,005–39 µg/L.

Analītiskā specifika: noteikta krusteniskā reaktivitāte <1% ar S100A1 ($\alpha\alpha$) dimēriem. Funkcionālā jutība: <0,02 $\mu\text{g/L}$ (zemākā analītu koncentrācija, kuru reproducējamā veidā var izmērīt ar vidējo precizitāti 20%).

Praktiski veseliem pieaugušiem cilvēkiem NSE līmenis serumā (95. procentīle) ir 16,3 $\mu\text{g/L}$. 95% ticamības diapazons 15,7–17,0 $\mu\text{g/L}$. Mērījumu diapazons: 0,050–370 $\mu\text{g/L}$. Analītiskā specifika: *Elecsys* NSE testā izmantotās monoklonālās antivielas ir vērstas tieši pret enolāzes γ apakšvienību. Funkcionālā jutība: ir 0,25 $\mu\text{g/L}$ (zemākā analītu koncentrācija, kuru var atkārtoti noteikt ar vidējo precizitāti <20%).

2.3. Datu statistiskā analīze

Pētījuma ietvaros iegūtie dati tika reģistrēti speciāli izstrādātajā anketā un elektroniskajā datu bāzē.

Pētījumā iegūtie kvalitatīvie un kvantitatīvie mainīgie apstrādāti, izmantojot aprakstošās un analītiskās statistikas metodes.

Aprakstošā statistika. Aprakstot attiecību skalas mainīgo sadalījumu (centrālo tendenci, izkliedi), tika pielietota vidējā aritmētiskā vērtība un standartnovirze (normāli sadalītiem datiem) vai mediāna vērtība un starpkvartiļu intervāls (IQR) (asimetriskiem datiem). Vidējā vērtība ir vidējais aritmētiskais, kurā visi kopas elementi ir sakārtoti augošā secībā. Mediāna ir skaitļu grupas centrālā vērtība, t.i., atbilst kopas vidum – puse kopas elementu ir vienādi vai mazāki par mediānu, un puse kopas elementu ir vienādi vai lielāki par mediānu.

Analītiskā statistika. Attiecību skalas mainīgo atbilstība normālajam varbūtību sadalījumam tika pārbaudīta ar Kolmogorova–Smirnova (*Kolmogorov-Smirnov*) testu (K–S tests).

Statistiskās hipotēzes par centrālās tendences raksturlielumu vienādību apstiprināšanai vai noraidīšanai, asimetriski sadalītiem izmantotas neparametriskās metodes – atkarībā no salīdzināmo grupu skaita (divām neatkarīgām izlasēm – Manna–Vitnija U (*Mann-Whitney* U) tests nepārtrauktiem mainīgajiem, trīs neatkarīgām izlasēm – Kraskela–Vollisa (*Kruskal-Wallis*) tests, ievērojot testa izmantošanas priekšnosacījumus). Lielumu savstarpējo saistību novērtēja, izmantojot Spīrmena (*Spearman's*) korelācijas koeficientu (r_s), kas raksturo lineārās atkarības virzienu un ciešumu.

Statistiskās analīzes aprēķiniem tika izmantota specializēta statistikas programmatūra (*SPSS 15 for Windows, SPSS, Chicago, IL*). Abpusēja p vērtība <0,05 pieņemta par statistiskās ticamības sliekšni.

3. REZULTĀTI UN TO ANALĪZE

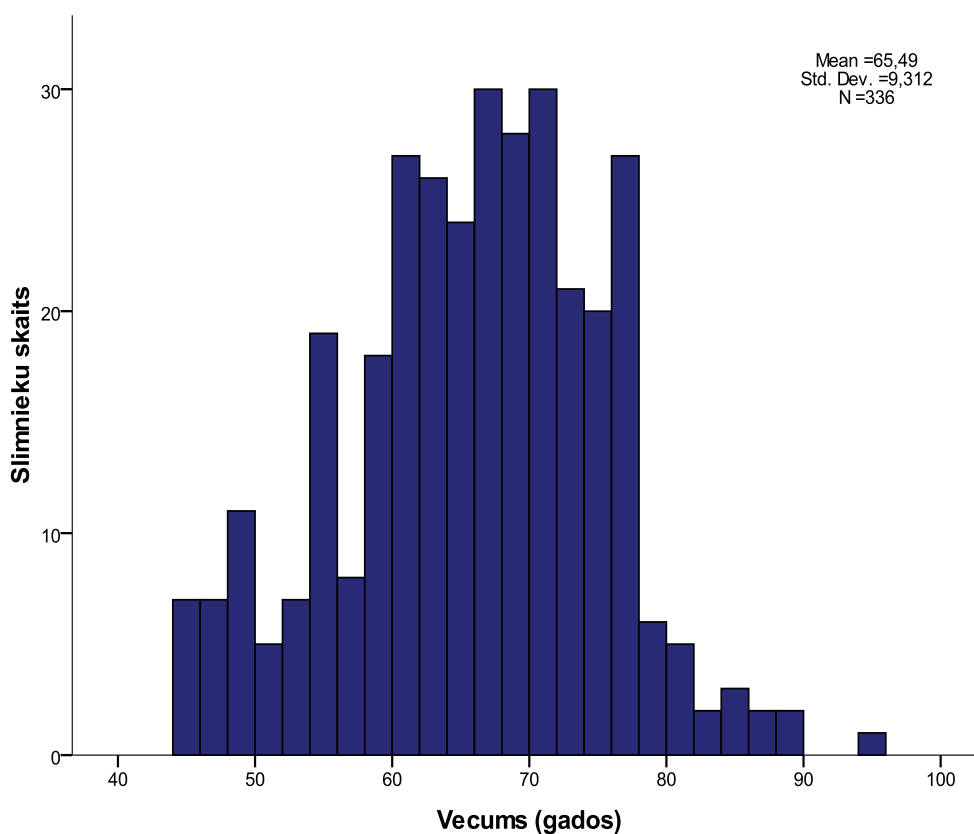
3.1. Pētījuma populācijas demogrāfiskais un klīniskais raksturojums

Pētījuma pacientu grupā ar CI (N = 336) novēroja 169 (50,3%) sievietes un 167 (49,7%) vīriešus.

Pacientu sadalījums pēc vecuma atbilst normālam sadalījumam $p < 0,05$ (K-S tests). Vidējais vecums pētījumā iekļautiem pacientiem (N=336) bija $65,5 \pm 9,3$ gadi. Pacientu dalījums pēc vecuma histogrammas parādīts 3.1. attēlā.

Kontroles grupā (N = 168) bija 81 (48%) sieviete un 87 (52%) vīrieši. Vidējais kontroles grupas pacientu vecums bija $62,3 \pm 6,3$ gadi.

Pēc dzimuma un vecuma sadalījuma kontroles un pētījuma pacientu grupu var uzskatīt par līdzvērtīgām. Abos gadījumos testējot pēc dzimuma un vecuma $p < 0,05$ (K-S tests).



3.1. attēls. Pacientu sadalījums pēc vecuma pētījuma pacientu grupā ar CI

3.1.1. TOAST apakšgrupu raksturojums

Izvērtējot pētījuma pacientu grupu ar CI (N = 336), atbilstoši TOAST kritērijiem, visvairāk pacientu bija ar kardioemboliskas ģenēzes CI – 113 pacienti (33,6%), savukārt ar aterotrombotiskas ģenēzes CI – 102 pacienti (30,4%) un ar neprecizētas etioloģijas CI – 90 pacienti (26,8%). Pārējiem pētījuma grupas pacientiem bija sīko asinsvadu slimības izraisīts CI – 23 pacienti (6,8%) un pacienti, kuriem CI iemesls bija cits cēlonis – 8 pacienti (2,4%). Pacientu sadalījums pēc TOAST klasifikācijas attēlots 3.1. tabulā.

3.1. tabula

Pacientu ar CI sadalījums atbilstoši TOAST kritērijiem

TOAST klasifikācija	Pacientu skaits	
	N	%
Kardioemboliskas ģenēzes cerebrāls infarkts	113	33,6
Aterotrombotiskas ģenēzes cerebrāls infarkts	102	30,4
Sīko asinsvadu patoloģijas izraisīts cerebrāls infarkts	23	6,8
Cits cēlonis	8	2,4
Neprecizēta etioloģija	90	26,8
Kopā	336	100

Izvērtējot pacientu vidējo pacientu vecumu grupā ar CI (N = 336), pētījuma rezultāti parāda, ka vidējais vecums pacientiem ar kardioemboliskas ģenēzes CI bija 66 ± 10 gadi – no tiem 54 sievietes (32,3%) un 59 vīrieši (34,9%). Aterotrombotiskas ģenēzes CI bija pacientiem ar vidējo vecumu 67 ± 9 gadi – 54 sievietēm (32,3%) un 48 vīriešiem (28,4%). Sīko asinsvadu patoloģijas izraisīts CI bija pacientiem ar vidējo vecumu 63 ± 7 gadi – 15 sievietēm (9,0%) un 8 vīriešiem (4,7%). Neprecizētas etioloģijas CI bija pacientiem ar vidējo vecumu 64 ± 10 gadi – 44 (26,3%) sievietēm un 46 (27,2%) vīriešiem. Cits cēlonis CI bija sastopams 8 (4,7%) vīriešiem, viņu vidējais vecums bija 64 ± 5 . Pacientu sadalījums pēc vecuma un dzimuma pēc TOAST sadalītās apakšgrupās parādīts 3.2. tabulā.

Pacientu sadalījums pēc vidējā vecuma un dzimuma TOAST apakšgrupās

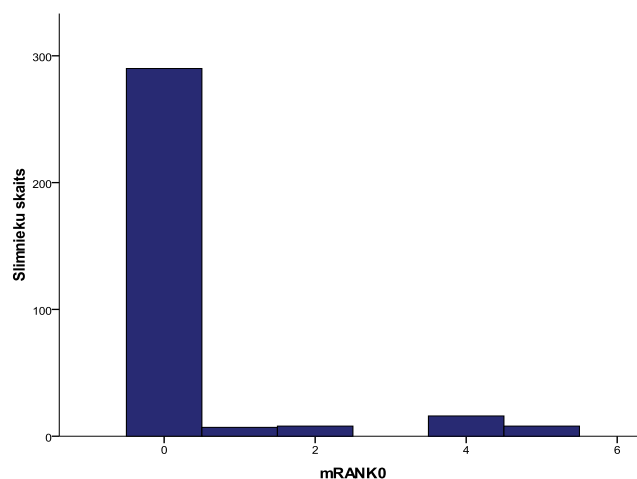
TOAST klasifikācija	Vecums		Dzimums			
	vidējais	SD	sievietes		vīrieši	
			N	%	N	%
Kardioemboliskas ģenēzes cerebrāls infarkts	66	10	54	32,3	59	34,9
Aterotrombotiskas ģenēzes cerebrāls infarkts	67	9	54	32,3	48	28,4
Sīko asinsvadu pataloģijas izraisīts cerebrāls infarkts	63	7	15	9,0	8	4,7
Cits cēlonis	64	5	0	0	8	4,7
Neprecizēta etioloģija	64	10	44	26,3	46	27,2

3.1.2. Pacientu funkcionālā stāvokļa raksturojums

Novērtējot pirms stacionēšanas pacientus ar CI neiroloģiskā stāvokļa vērtību sadalījumu pēc mRS₀, tas neatbilst normālsadalījumam, $p < 0,001$, (K–S tests) – līdz ar to vidējās tendences un izkliedes raksturošanai izvēlēta mediāna un starpkvartiļu intervāls (IQR).

Pētījuma rezultāti parāda, ka lielākai daļai (92%) pētījumā iekļauto pacientu ar CI līdz stacionēšanai nebija nopietni funkcionāli traucējumi, par ko norādīja mRS₀ mediāna, kuras vērtība bija 0.

8% pētījuma pacientu anamnēzē bija pārciests CI, par ko norādīja pacientu anketā uzrādītie dati no dokumentēti fiksētiem medicīniskās informācijas avotiem (skat. 3.2. att.).

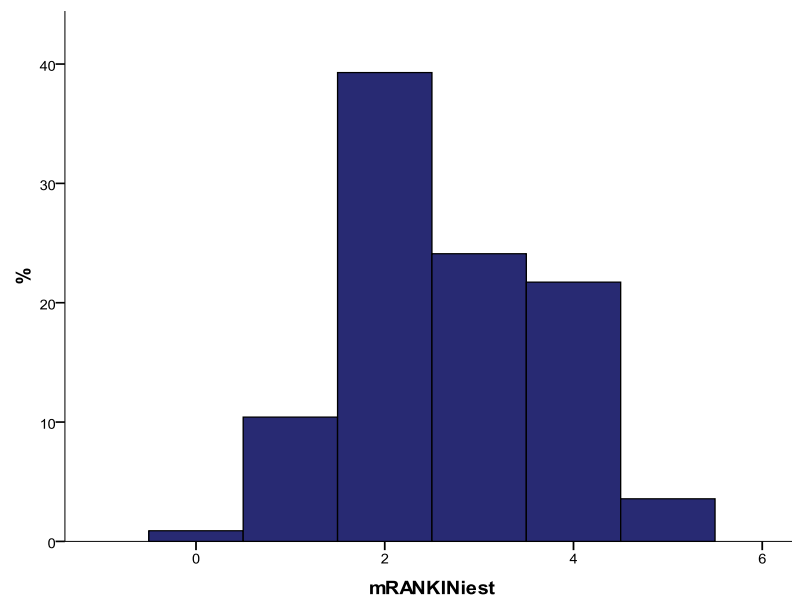


3.2. attēls. Pacientu funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc modificētās Rankina skalas (mRS_0) līdz stacionēšanai

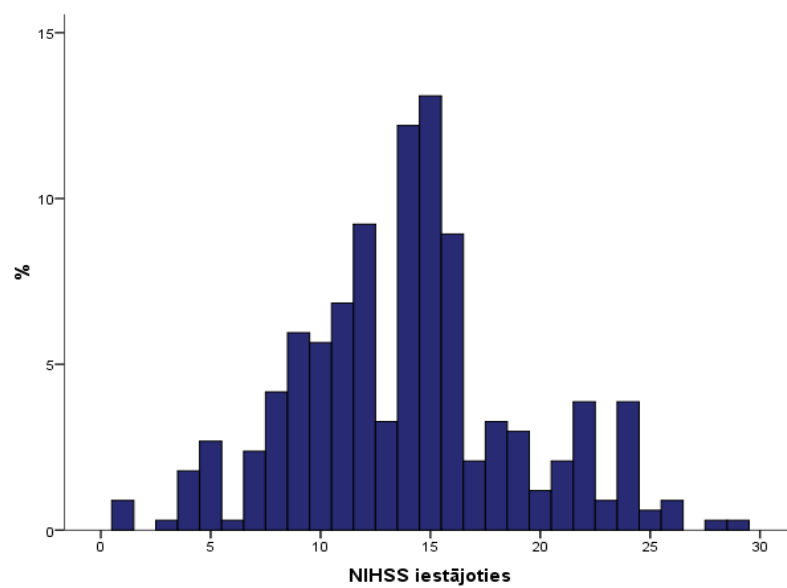
Novērtējot pacientu funkcionālo stāvokli, iestājoties Insulta vienībā, pēc $mRS_{iest.}$, mediāna bija 2 un attiecīgi IQR – [2–4]. Savukārt, novērtējot pacientu funkcionālo stāvokli, iestājoties stacionārā, pēc $NIHSS_{iest.}$, mediānas vērtība bija 14 un attiecīgi IQR – [11–16]. Abu skalu vērtību sadalījumi attēloti 3.3. un 3.4. attēlā.

Analizējot pacientu neiroloģisko stāvokli izrakstoties no stacionāra pēc $mRS_{izr.}$ un $NIHSS_{izr.}$ skalas, vērtību sadalījums bija asimetrisks (K–S tests). Pētījuma pacientiem ar CI diagnozi, izrakstoties no stacionāra, funkcionālās nespējas mediāna vērtība, izvērtējot pēc $mRS_{izr.}$, bija 1. pakāpe, attiecīgi IQR – [1–2], $p < 0,001$ (K-S tests). Novērtējot šo pacientu funkcionālo stāvokli, izrakstoties no stacionāra, pēc standartizētās funkcionālo neiroloģisko traucējumu skalas pēc $NIHSS_{izr.}$, mediāna bija 8, attiecīgi IQR – [5–13], $p < 0,001$ (K-S tests).

Lai izvērtētu neiroloģiskā stāvokļa dinamiku pētījuma grupas pacientiem ar CI, mRS un $NIHSS$ skalu vērtības tika salīdzinātas iestāšanās un izrakstīšanās brīdī. Abu skalu sadalījumi, iestājoties un izrakstoties, ticami atšķiras – abos gadījumos $p < 0,05$. Pacientu funkcionālais stāvoklis ārstēšanās laikā uzlabojies, izvērtējot pēc mRS , vidēji par 1 punktu, bet pēc $NIHSS$ vidēji par 6 punktiem.



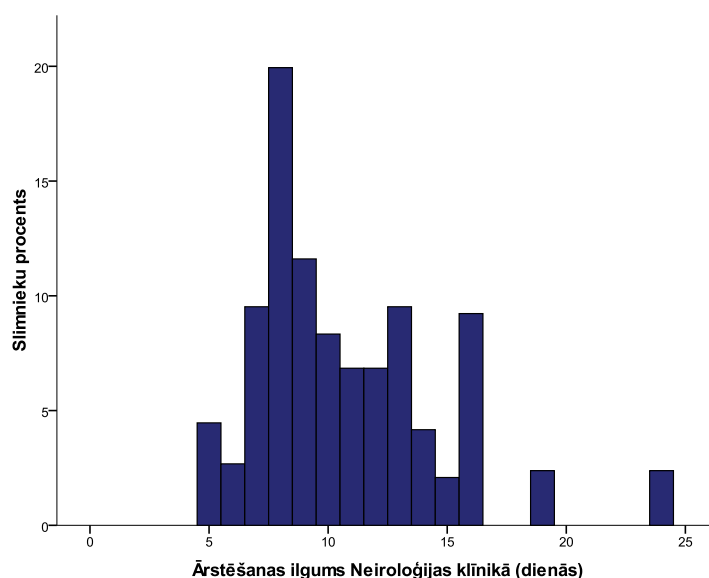
3.3. attēls. **Pacientu funkcionālā stāvokļa novērtējums, iestādoties Insulta vienībā, pēc modificētās Rankina skalas ($mRS_{iest.}$)**



3.4. attēls. **Pacientu neiroloģiskā stāvokļa novērtējums, iestādoties Insulta vienībā, pēc Nacionālās Veselības institūta insulta skalas ($NIHSS_{iest.}$)**

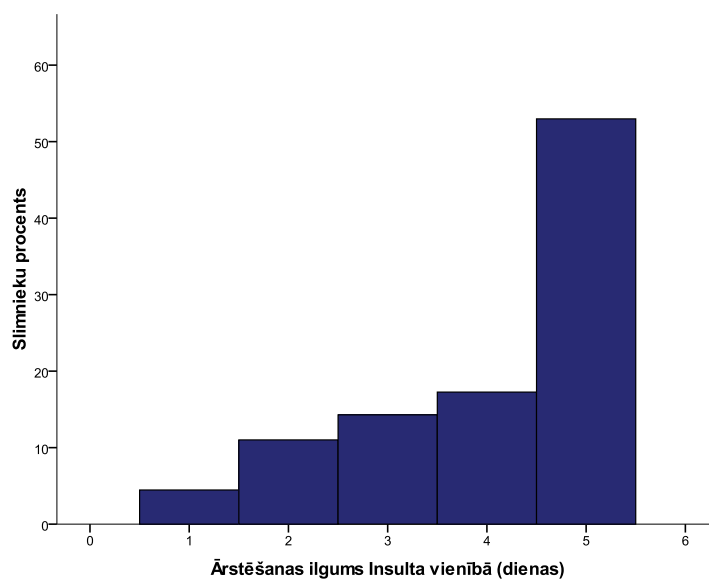
3.1.3. Ārstēšanās ilguma raksturojums stacionārā

Analzējot pētījuma pacientu grupas ar CI (N = 336) ārstēšanās ilgumu Neuroloģijas klīnikā un Insulta vienībā, konstatēja, ka tas ir asimetriski sadalīts. Līdz ar to, vērtību vidējās tendences un izkliedes raksturošanai tika izvēlēta mediāna vērtība un IQR. Pacientu ārstēšanās ilgums Neuroloģijas klīnikā bija 10 dienas, attiecīgi IQR – [8–13] dienas, $p < 0,001$, K–S tests. Ārstēšanās ilguma sadalījums Neuroloģijas klīnikā parādīts 3.5. attēlā.



3.5. attēls. Pacientu ārstēšanās ilguma sadalījums Neuroloģijas klīnikā

Izvērtējot pacientu ārstēšanās ilgumu Insulta vienībā, mediānas vērtība bija 5 dienas, attiecīgi IQR – [3–5] dienas, $p < 0,001$, K–S tests, Ārstēšanās ilguma sadalījums Insulta vienībā parādīts 3.6. attēlā.



3.6. attēls. Pacientu ārstēšanas ilguma sadalījums Insulta vienībā

3.1.4. Radioloģiskās diagnostikas rezultāti

Iestājosies stacionārā, pacientiem ar CI pēc DT izmeklējuma veikšanas, balstoties uz CI radioloģisko apakšgrupu sadalījumu, tika noteikts smadzeņu išēmiskā bojājuma plašums. Pētījuma rezultāti parādīja, ka 93 pacientiem (27,7%) iestāšanās brīdī stacionārā bija DT negatīva atrade, 57 pacientiem (17%) bija lakunārs CI, 137 pacientiem (40,8%) bija parciāls CI un 49 pacientiem (14,6%) totāls CI.

Tas norāda uz to, ka par CI potenciālu lielumu pacientiem ar negatīvu atradi DT izmeklējumā varēja spriest, tikai izvērtējot pacienta funkcionālo stāvokli pēc NIHSS iest. Atkārtoti izmeklējot pētījuma pacientus ar DT negatīvo atradi iestāšanās brīdī, 2,7% pacientu netika diagnosticēts akūts cerebrāls infarkts, kas parādīts 3.3. tabulā.

3.3. tabula

Pacientu sadalījums pēc vizuālās diagnostikas rezultātiem

Radioloģiskās cerebrāla infarkta apakšgrupas	Vizuālā attēldiagnostika, iestājosies stacionārā		Vizuālā attēldiagnostika atkārtoti dinamiskā	
	N	%	N	%
DT negatīva atrade	93	27,7	9	2,7
Lakunārs CI	57	17,0	61	18,2
Parciāls CI	137	40,8	201	59,8
Totāls CI	49	14,6	65	19,3
Kopā	336	100	336	100

Analizējot pētījuma pacientu ar CI sadalījumu pēc vidējā vecuma radioloģiskās CI apakšgrupās, pētījuma rezultāti parādīja, ka sadalījums pēc dzimuma un vecuma radioloģiskās CI apakšgrupās bija vienlīdzīgs, kā redzams 3.4. tabulā.

3.4. tabula

Pacientu sadalījums pēc demogrāfiskiem rādītājiem radioloģiskās cerebrāla infarkta apakšgrupās

Vizuālā radioloģiskā attēldiagnostika atkārtoti dinamiskā	Dzimums	Vidējais vecums (gadi)	SD
DT negatīva atrade	sievietes	59	6
	vīrieši	59	10
Lakunārs CI	sievietes	66	8
	vīrieši	69	8
Parciāls CI	sievietes	65	10
	vīrieši	65	9
Totāls CI	sievietes	66	10
	vīrieši	66	10

3.1.5. Funkcionālā stāvokļa saistība ar radioloģisko atradi

Analizējot pētījuma pacientu grupas ar CI (N = 336) funkcionālā stāvokļa izvērtējuma skalas (NIHSS) rādītāju saistību ar radioloģisko atradi, ir redzams, ka tiem pacientiem, kuriem, iestājoties bija vizualizējams CI, funkcionālais stāvoklis bija atkarīgs no CI plašuma. Savukārt pētījuma pacientiem ar CI, kuriem, iestājoties nevizualizēja CI (27,7%), funkcionālais stāvoklis pēc NIHSS bija 8 punkti. Tas norāda uz to, ka ne vienmēr DT izmeklējums (natīvs), iestājoties stacionārā, ir pietiekoši jutīga diagnostiska metode išēmiska CI verificēšanai agrīnā periodā.

Pētījuma rezultāti parādīja, ka agrīnā CI periodā ne vienmēr novēro sakarību starp vizuālās diagnostikas atradi un funkcionālā novērtējuma skalu (NIHSS), kā redzams 3.5. tabulā. Tabulā parādīta pacientu funkcionālā stāvokļa saistība, iestājoties un izrakstoties no stacionāra, ar radioloģisko izmeklējumu, iestājoties stacionārā un atkārtoti dinamiskā.

Vizuālās attēldiagnostikas saistība ar NIHSS skalu

Vizuālā attēldiagnostika		NIHSS iestājoties		NIHSS izrakstoties		dNIHSS	
Atkārtoti dinamiskā	Iestājoties stacionārā	Mediāna	IQR	Mediāna	IQR	Mediāna	IQR
CT negatīva atradne	CT negatīva atradne	8	[7-8]	2	[1-2]	7	[5-7]
	Lakunārs CI	.	.	.	.	.	.
	Parciāls CI	.	.	.	.	.	.
	Totāls CI	.	.	.	.	.	.
Lakunārs CI	CT negatīva atradne	5	[4-5]	2	[1-2]	3	[3-3]
	Lakunārs CI	9	[7-15]	4	[2-6]	4	[2-8]
	Parciāls CI	.	.	.	.	.	.
	Totāls CI	.	.	.	.	.	.
Parciāls CI	CT negatīva atradne	14	[14-15]	11	[8-12]	4	[2-5]
	Lakunārs CI	.	.	.	.	.	.
	Parciāls CI	13	[11-15]	8	[6-9]	5	[3-8]
	Totāls CI	.	.	.	.	.	.
Totāls CI	CT negatīva atradne	22	[21-25]	16	[14-22]	4	[2-7]
	Lakunārs CI	.	.	.	.	.	.
	Parciāls CI	.	.	.	.	.	.
	Totāls CI	21	[18-23]	17	[14-18]	4	[2-6]

3.2. Biomarkieru līmenis pacientiem ar cerebrālu infarktu

Pētījumā, izvērtējot pacientiem ar CI S100 proteīna un NSE līmeni serumā, analīžu rezultāti bija asimetriski sadalīti (K–S tests).

Pacientiem ar akūtu CI S100 proteīna mediānas vērtība bija 0,215 µg/L, attiecīgi IQR – [0,100–0,386] µg/L, $p < 0,001$.

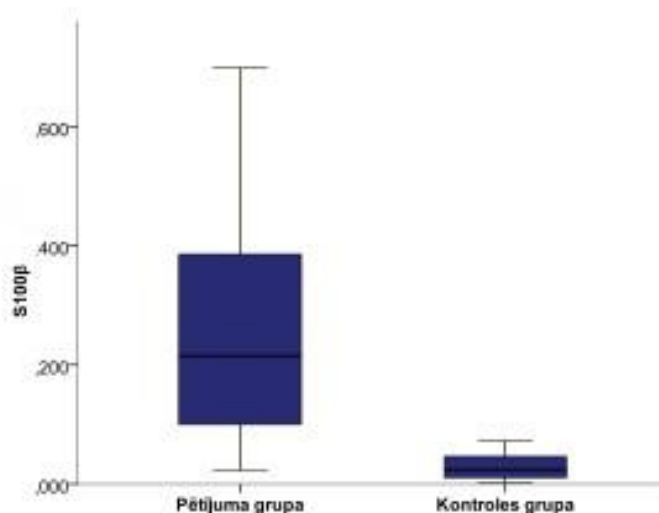
Kontroles grupas pacientiem S100 proteīna mediānas vērtība bija 0,024 µg/L, attiecīgi IQR – [0,011–0,046] µg/L, $p < 0,001$.

Izvērtējot NSE līmeni pacientiem ar CI, mediānas vērtība bija 11,95 µg/L, attiecīgi IQR – [9,63–15,08] µg/L, $p < 0,001$.

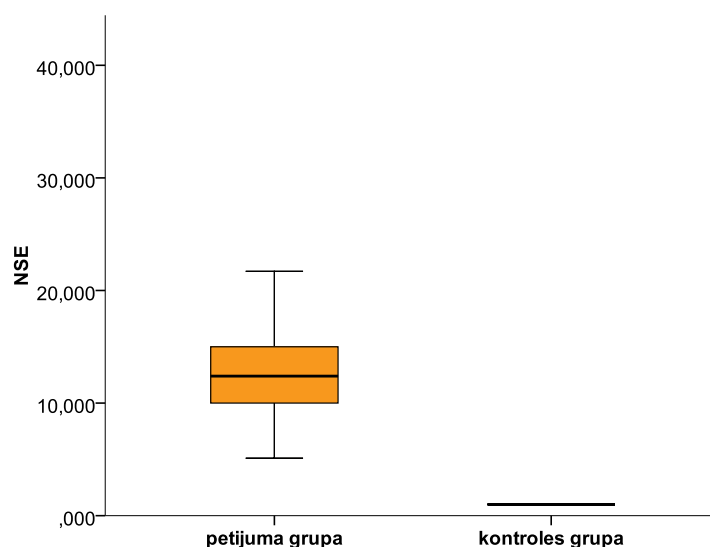
Kontroles grupas pacientiem NSE mediāna vērtība bija 1, attiecīgi IQR – [1–1] µg/L, $p < 0,001$.

Salīdzinot pētījuma pacientu ar CI biomarkieru vērtības ar kontroles grupas pacientu biomarkieru vērtībām, tika izmantots Manna–Vitnija U tests.

Pētījuma rezultāti parādīja, ka S100 proteīna un NSE koncentrācija asins serumā pacientiem ar akūtu CI, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem, statistiski ticami atšķiras. Tas norāda uz to, ka pacientiem ar akūtu CI, pastāvot smadzeņu audu bojājumam, biomarkieru līmenis serumā paaugstinājās. Biomarkieru līmeņa atšķirības pacientiem ar CI no kontroles grupas parādītas 3.7. un 3.8. attēlā.



3.7. attēls. S100 proteīna līmenis (µg/L) pacientiem ar CI (N=336) un kontroles grupai (N=168), $p < 0,001$ (Manna–Vitnija U tests)



3.8. attēls. NSE līmenis (µg/L) pacientiem ar CI (N=336) un kontroles grupai (N=168), $p < 0,001$ (Manna–Vitnija U tests)

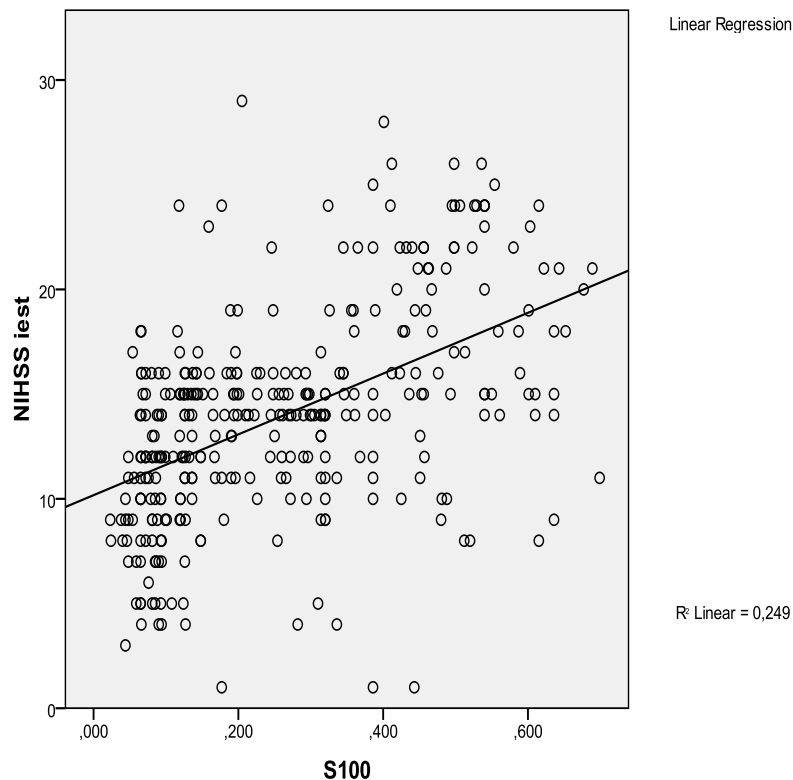
3.3. Biomarkieru saistība ar funkcionālo stāvokli

3.3.1. S100 proteīna līmeņa korelācija ar NIHSS skalu

Pētījumā, izvērtējot pacienta funkcionālā stāvokļa korelāciju ar S100 proteīna līmeni serumā iestāšanās brīdī, tika novērota S100 proteīna statistiski ticama vāji pozitīva korelācija ar NIHSS skalu, uz ko norāda Spīrmēna korelācijas koeficients $r_s = 0,514$, $p < 0,001$. S100 proteīna līmeņa pozitīvā korelācija ar NIHSS skalu, iestājoties stacionārā, redzama 3.9. attēlā.

Izvērtējot S100 proteīna līmeņa korelāciju ar NIHSS skalu, izrakstoties no stacionāra, tika novērota statistiski ticama vāji pozitīva korelācija, uz ko norāda Spīrmēna korelācijas koeficients $r_s = 0,501$, $p < 0,001$.

Pētījuma rezultāti parādīja, ka pacientiem ar CI, iestājoties stacionārā, augstāka S100 proteīna koncentrācija serumā ir saistīta ar sliktāku klīnisko funkcionālā stāvokļa prognozi.

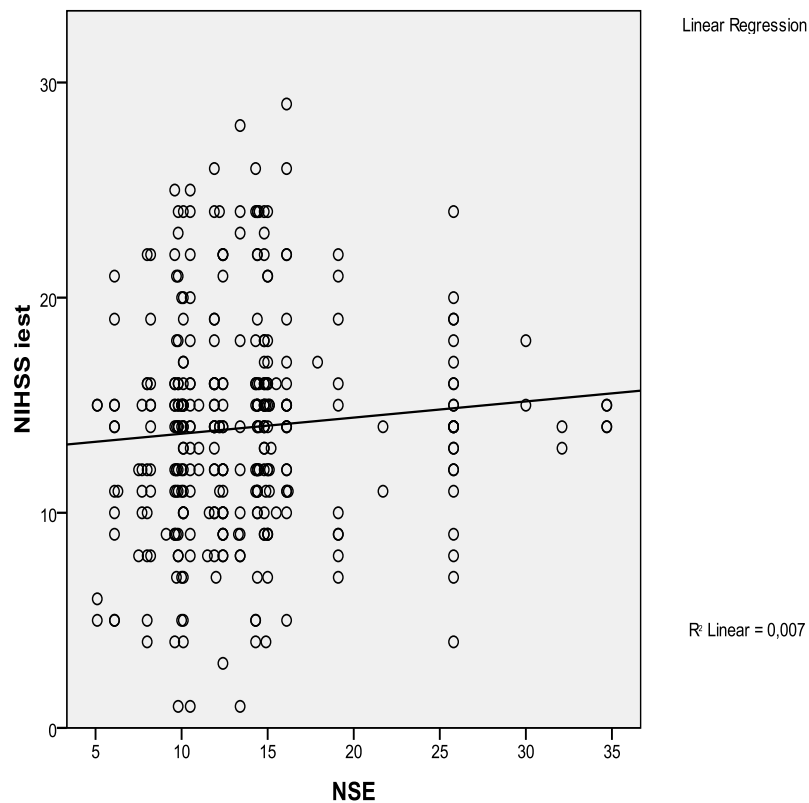


3.9. attēls. S100 proteīna līmeņa (µg/L) korelācija ar NIHSS skalu, iestājosies stacionārā

3.3.2. NSE līmeņa korelācija ar NIHSS skalu

Izvērtējot pacienta funkcionālā stāvokļa, vērtējot pēc NIHSS skalas, korelāciju ar NSE līmeni serumā, tika iegūta ļoti vāji pozitīva, bet statistiski ticama korelācija $r_s = 0,112$, $p = 0,04$ (Spīrmēna korelācijas koeficients). Līdzīgi rezultāti tika iegūti, izrakstoties no stacionāra, vērtējot pacienta NIHSS skalas korelāciju ar NSE līmeni iestājosies, par ko norādīja Spīrmēna korelācijas koeficients $r_s = 0,122$, $p = 0,026$.

Pētījuma rezultāti parādīja, ka NSE līmenis pacientiem ar CI, ļoti vāji korelē ar NIHSS skalu, iestājosies un izrakstoties. NSE līmeņa korelācija ar NIHSS, iestājosies stacionārā, attēlota 3.10. attēlā.



3.10. attēls. NSE ($\mu\text{g/L}$) līmeņa korelācija ar NIHSS skalu, iestājoties stacionārā

Pētījumā, salīdzinot savā starpā abu marķieru līmeņu korelāciju ar pacienta funkcionālo stāvokli pēc NIHSS skalas, var secināt, ka abi marķieri serumā statistiski ticami pozitīvi korelēja ar pacienta neiroloģiskā stāvokļa smagumu, iestājoties un izrakstoties, tomēr S100 proteīns ar pacienta funkcionālo stāvokli korelēja labāk nekā NSE.

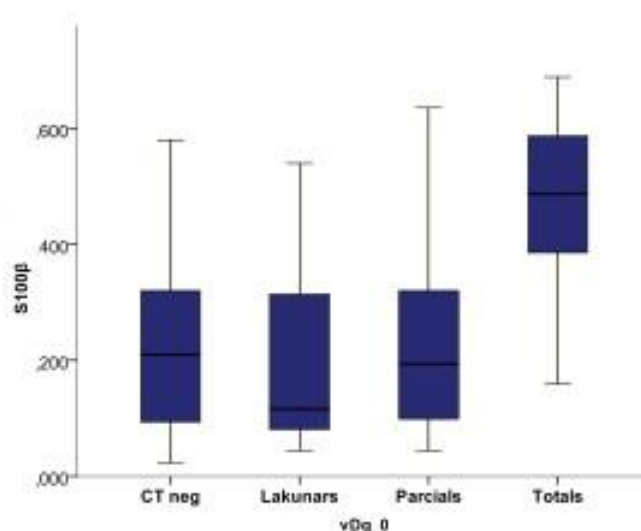
3.4. Biomarkieru saistība ar radioloģisko atradi

3.4.1. S100 proteīna saistība ar radioloģisko izmeklējumu atradi

Pētījuma rezultāti parādīja, ka pacientiem ar CI, iestājoties stacionārā, S100 proteīna līmenis serumā bija saistīts ar radioloģiski vizualizēto smadzeņu audu bojājuma plašumu.

Analizējot pētījuma rezultātus, augsta marķiera koncentrācija bija pacientiem ar totālu cerebrālu infarktu, S100 proteīna mediānas vērtība bija 0,487 µg/L, attiecīgi IQR – [0,386–0,587]. Vismākā S100 proteīna mediāna bija pacientiem ar lakunāru cerebrālu infarktu – 0,116 µg/L, attiecīgi IQR – [0,081–0,314]. Parciāla cerebrāla infarkta grupā S100 proteīna līmenis bija 0,194 µg/L, IQR – [0,099–0,320].

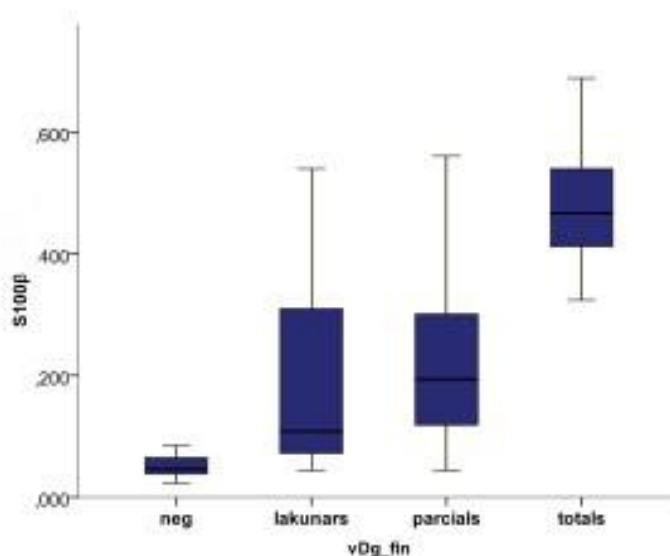
Jāatzīmē, ka salīdzinoši augsts S100 proteīna līmenis bija tiem pētījuma pacientiem ar CI, kuriem iestāšanās laikā pēc DT veikšanas netika vizualizēts cerebrāls infarkts, t.i., ar DT negatīvo atradi. S100 proteīna mediānas vērtība bija 0,210 µg/L, IQR – [0,094–0,320]. S100 proteīna līmenis saistībā ar radioloģisko atradi, iestājoties stacionārā, attēlots 3.11. attēlā. Salīdzinot visas 4 grupas, $p < 0,05$ (Krankela–Vollisa tests). Šie dati parāda, ka S100 proteīna līmenis ir saistīts ar CI plašumu, kā arī demonstrē, ka daļai pacientu ar akūtu smadzeņu išēmiju ar DT natīva metodi nav diagnosticēts CI.



3.11.attēls. S100 proteīna līmenis (µg/L) iestājoties stacionārā cerebrāla infarkta radioloģiskās apakšgrupās, $p < 0,05$ (Krankela–Vollisa tests)

Lai pilnveidotu pacientu grupu atlasī, pētījumā atkārtoti tika veikts DT izmeklējums DT negatīvai pacientu grupai. Atkārtotā izmeklējumā apstiprinājās CI, papildinot radioloģiski sadalītās apakšgrupas, izmainot S100 proteīna mediānas vērtības

sadalījumu apakšgrupās. 65 (19,3%) pacientiem ar totālu cerebrālu infarktu S100 proteīns bija 0,467 µg/L, IQR – [0,412–0,540]. Parciāla cerebrāla infarkta apakšgrupā 201 (59,8%) pacientam S100 proteīna līmenis bija 0,194 µg/L, IQR – [0,119–0,301]. Savukārt lakunāra cerebrāla infarkta apakšgrupā 61 (18,2%) pacientam S100 proteīns bija 0,108 µg/L, IQR – [0,072–0,310]. DT negatīvā pacientu apakšgrupā, t.i., 9 (2,7%) pacientiem netika radioloģiski apstiprināts akūts CI, pēc atkārtoti veiktas vizuālās radioloģiskās diagnostikas S100 proteīna mediāna bija 0,046 µg/L, IQR – [0,038–0,065]. Salīdzinot visas 4 grupas, $p < 0,05$, Kraskela–Vollisa tests attēlots 3.12. attēlā.

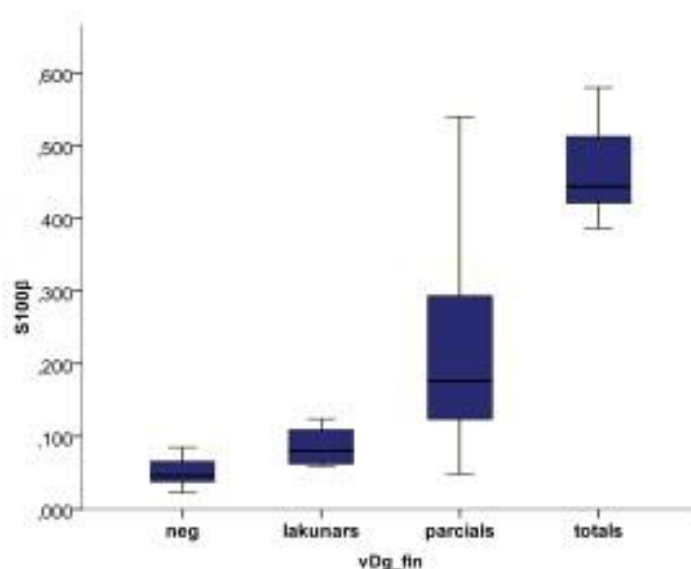


3.12. attēls. S100 proteīna līmenis (µg/L) pēc atkārtota vizuālās attēldiagnostikas izmeklējuma pie dažādām cerebrāla infarkta radioloģiskām apakšgrupām, $p < 0,05$ (Kraskela–Vollisa tests)

Lai noskaidrotu, vai S100 proteīna līmenis iestāšanās laikā ir saistīts ar vēlāko radioloģisko atradi, atsevišķi tika analizēta slimnieku grupu (93 pacienti jeb 27,7%), kurai, iestājoties stacionārā ar akūtu cerebrālu infarktu, DT nebija vizualizējams akūts cerebrāls infarkts, t.i., DT negatīvo atradi. Analizējot šo pacientu grupu, S100 proteīna līmenim ir praktiska nozīme, jo atkārtotā izmeklēšanā lielākai daļai pacientu, kuriem iestāšanās laikā vēl nebija noformējies kāds no CI radioloģiskiem apakštipiem, atkārtotā izmeklējumā tas bija vizualizējams. 16 pacientiem (17,2%), kuriem, iestājoties bija augstāks S100 proteīna līmenis kā citās apakšgrupās, t.i., 0,444 µg/L, IQR – [0,421–0,513], atkārtotā radioloģiskā izmeklējumā vizualizēja totālu CI. Savukārt 64 pacientiem (68,8%) ar S100 proteīna koncentrāciju 0,176 µg/L, IQR – [0,124–0,293], atkārtotā radioloģiskā izmeklējumā vizualizēja parciālu CI. 4 pacientiem (4,3%) ar S100 proteīnu 0,80 µg/L, IQR – [0,063–0,109] atkārtotā radioloģiskā izmeklējumā vizualizēja lakunāru CI. Jāatzīmē, ka 9 pacientiem (9,7%) atkārtotā radioloģiskā izmeklējumā netika radioloģiski apstiprināta CI diagnoze un S100 proteīna līmenis bija 0,046 µg/L, IQR – [0,038–0,065].

Salīdzinot visas 4 grupas, $p < 0,05$ (Krankela–Vollisa tests).

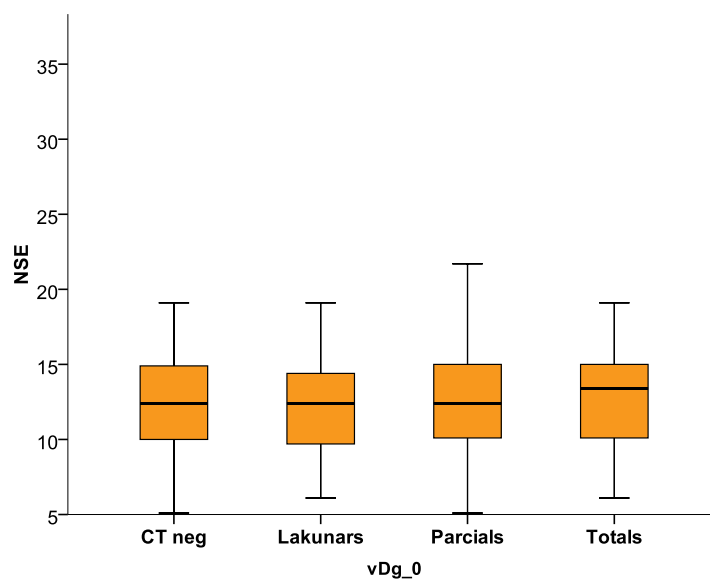
DT negatīvās pacientu apakšgrupas sadalījums pēc atkārtota vizuālā radioloģiskā izmeklējuma parādīts 3.13. attēlā.



3.13. attēls. S100 proteīna līmenis (µg/L) pēc atkārtotas vizuālās attēldiagnostikas izmeklējuma DT negatīvai grupai, $p < 0,05$ (Krankela–Vollisa tests)

3.4.2. NSE līmeņa saistība ar radioloģisko atradi

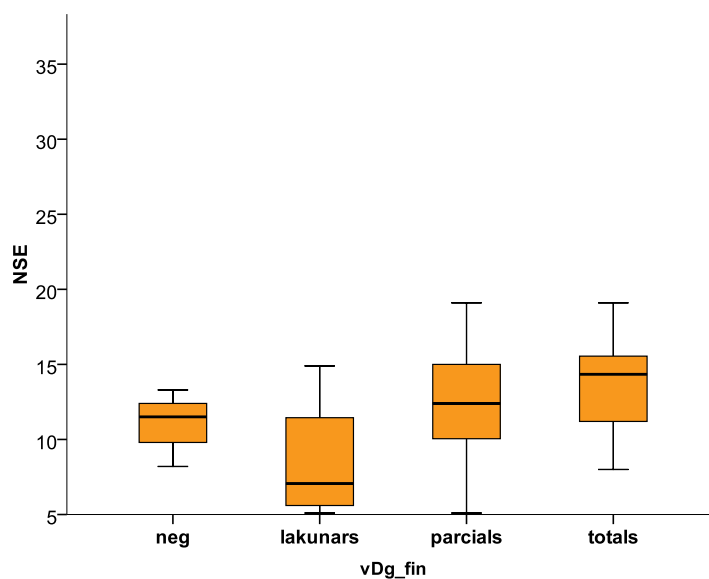
Novērtējot pacientiem ar CI NSE līmeņa saistību ar CI plašumu, netika novērota atšķirība starp radioloģiskām cerebrāla infarkta apakšgrupām. 57 pacientiem ar lakunāru cerebrālu infarktu NSE mediānas vērtība bija 12 µg/L, IQR – [10–14], 137 pacientiem ar parciālu cerebrālu infarktu NSE līmenis bija 12 µg/L, IQR – [10–15] un 93 pacientiem ar DT negatīvo atradi, iestājoties NSE bija 12 µg/L, IQR – [10–15]. 49 pacientiem ar totālu cerebrālu infarktu NSE līmenis, bija 13 µg/L, IQR – [10–15]. Salīdzinot visas 4 grupas, $p > 0,05$ (Krankela–Vollisa tests). NSE līmenis dažādām CI radioloģiskām apakšgrupām, iestājoties stacionārā, redzams 3.14. attēlā.



3.14. attēls. NSE līmenis (µg/L), iestājoties stacionārā, dažādām cerebrāla infarkta radioloģiskām apakšgrupām, $p > 0,05$ (Krankela–Vollisa tests)

Novērtējot rezultātus pēc atkārtoti veiktā radioloģiskās vizuālās diagnostiskās izmeklēšanas, NSE mediāna būtiski neatšķīrās pacientiem ar dažādām radioloģiskām atradēm. 9 pacientiem ar DT negatīvu atradi NSE mediāna bija 12 µg/L, IQR – [10–12], 61 pacientam ar lakunāru cerebrālu infarktu NSE mediāna bija 12 µg/L, IQR – [10–14], 201 pacientam ar parciālu cerebrālu infarktu NSE mediānas vērtība bija 12 µg/L, IQR – [10–15], 65 pacientiem ar totālu cerebrālu infarktu NSE mediāna bija 13 µg/L, IQR – [10–15]. Salīdzinot visas 4 grupas, $p > 0,05$ (Krankela–Vollisa tests).

Analizējot DT negatīvo grupu, pētījuma rezultāti parādīja, ka, salīdzinot grupas savā starpā, NSE mediānas vērtības statistiski ticami neatšķīrās. DT negatīvai grupai NSE mediāna bija 12 µg/L, IQR – [10–12], lakunāra CI apakšgrupai NSE mediāna bija 7 µg/L, IQR – [6–11], parciāla CI apakšgrupai NSE bija 12 µg/L, IQR – [10–15], totāla CI apakšgrupai NSE bija 14 µg/L, IQR – [11–16]. Salīdzinot visas 4 grupas, $p > 0,05$ (Krankela–Vollisa tests). NSE līmenis radioloģiskās apakšgrupās redzams 3.15. attēlā.



3.15. attēls. NSE līmenis (µg/L) pēc atkārtoti veiktā radioloģiskā izmeklējuma DT negatīvai grupai, $p > 0,05$ (Krankela–Vollisa tests)

3.4.3. Hemorāģiskas transformācijas biežums pacientiem ar cerebrālu infarktu

Ārstēšanās laikā stacionārā 19 pētījuma pacientiem (6%) ar CI novēroja neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanos. Šai pacientu grupai atkārtoti veica DT izmeklējumu galvas smadzenēm, kurā novēroja hemorāģisku transformāciju (HT).

HT novēroja pacientiem ar parciālu CI un ar totālu CI, attiecīgi 12 pacientiem (63,2%) parciāla CI grupā un 7 pacientiem (36,8%) totāla CI grupā. HT sastopamības biežums pētījuma pacientiem ar CI radioloģiskās apakšgrupās parādīts 3.6. tabulā.

3.6. tabula

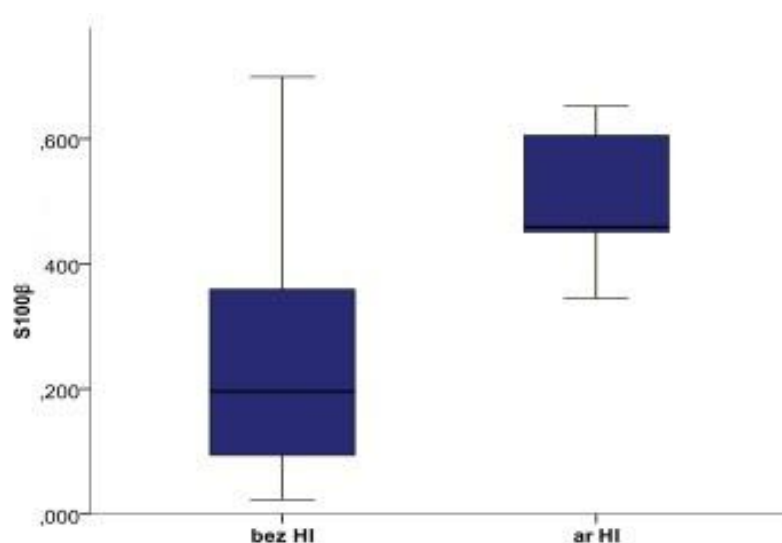
Hemorāģiskās transformācijas sastopamības biežums radioloģiskās cerebrāla infarkta apakšgrupās (apkopoti vizuālās attēldiagnostikas rezultāti)

Cerebrāla infarkta radioloģiskās apakšgrupas	Hemorāģiskā transformācija			
	Nav		Ir	
	N	%	N	%
DT negatīva atrade	9	2,8	0	0
Lakunārs CI	61	19,2	0	0
Parciāls CI	189	59,6	12	63,2
Totāls CI	58	18,3	7	36,8

3.4.4. S100 proteīna līmenis saistībā ar hemorāģisko transformāciju kopējā grupā

Analizējot S100, proteīna līmeni, ko noteica pacientiem ar CI pirmajās 24 stundās kopš CI simptomu sākuma, novēroja, ka pacientiem ar augstāku S100 proteīna līmeni vēlāk attīstījās HT.

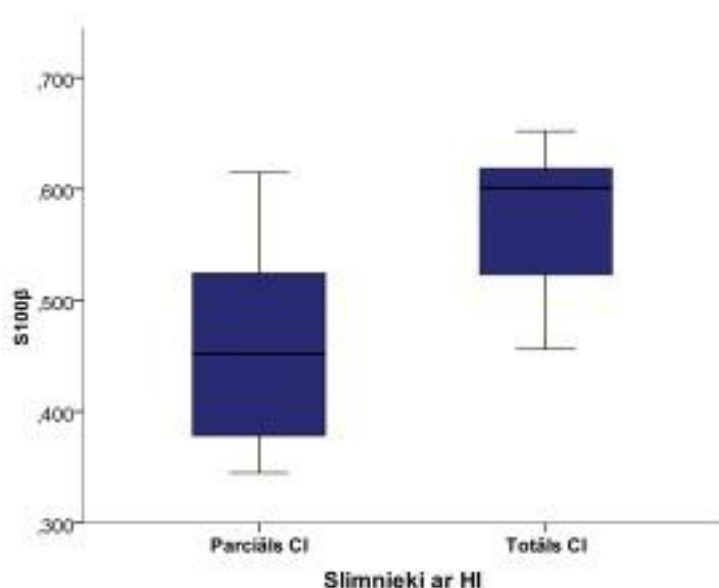
6% jeb 19 pētījuma grupas pacientiem ar HT S100 proteīna līmenis (mediāna) iestājoties bija 0,459 $\mu\text{g/L}$, IQR – [0,451–0,610], savukārt pacientiem, kuriem HT netika novērota, S100 proteīna līmenis (mediāna) bija 0,196 $\mu\text{g/L}$, IQR – [0,094–0,359]. Manna–Vitnija U tests, $p < 0,05$. Pētījuma pacientu grupas sadalījums ar un bez HT saistībā ar S100 proteīna līmeni attēlots 3.16. attēlā.



3.16. attēls. S100 proteīna līmenis ($\mu\text{g/L}$) pacientiem ar un bez hemorāģiskas transformācijas, $p < 0,05$ (Manna–Vitnija U tests)

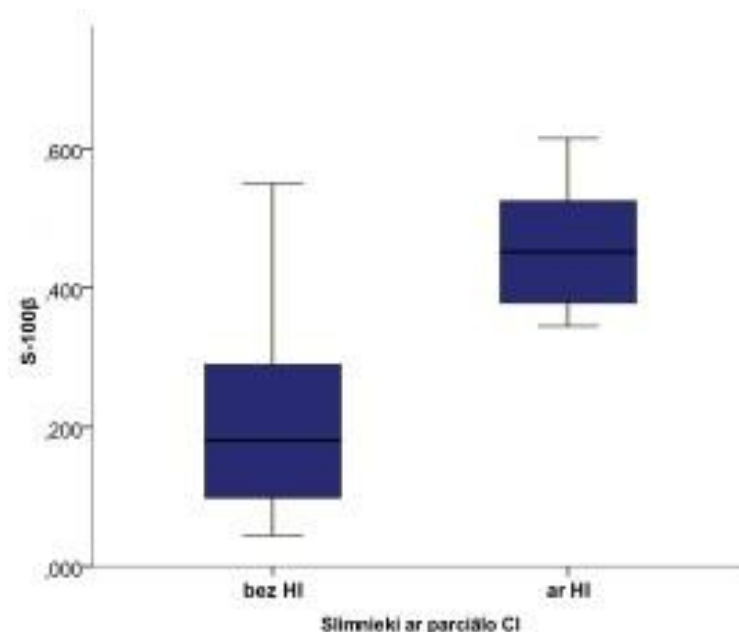
3.4.5. S100 proteīna līmenis radioloģiskās apakšgrupās ar hemorāģisku transformāciju

Analizējot, S100 proteīna līmeni pacientu radioloģiskās apakšgrupās, kurās atkārtotā radioloģiskā izmeklējumā novēroja HT, t.i., 12 pacientiem ar parciālu CI un 7 pacientiem ar totālu CI, S100 proteīna līmenis starp apakšgrupām statistiski ticami neatšķīrās. Parciāla CI pacientu apakšgrupā S100 proteīna līmenis (mediāna) bija 0,452 $\mu\text{g/L}$, IQR – [0,379–0,525], $p > 0,001$, totāla CI pacientu apakšgrupā S100 proteīna līmenis (mediāna) bija 0,601 $\mu\text{g/L}$, IQR – [0,459–0,622], Manna–Vitnija U tests, $p > 0,001$, kā redzams 3.17. attēlā.



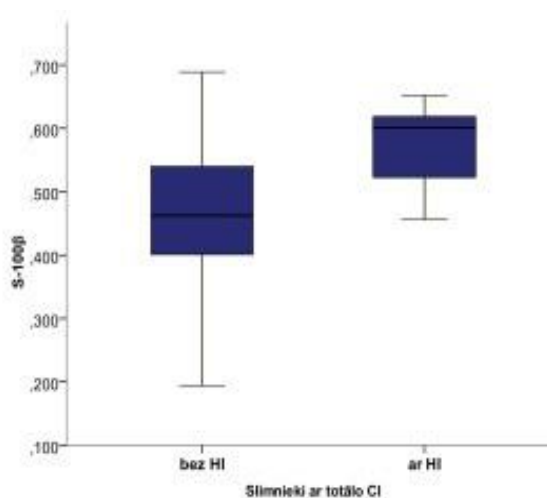
3.17. attēls. S100 proteīna līmenis ($\mu\text{g/L}$) parciāla un totāla cerebrāla infarkta apakšgrupās ar hemorāģisku transformāciju, $p > 0,001$ (Manna–Vitnija U tests)

Atsevišķi tika analizēta pētījuma pacientu apakšgrupa ar parciālu CI, kurā bija novērota HT, salīdzinot ar pacientu apakšgrupu, kurā tās nebija. Tika novērota statistiski ticama atšķirība starp apakšgrupām ($p < 0,05$), Manna–Vitnija U tests. Pacientiem ar parciālu CI, kuriem pirmajās 24 stundās kopš CI simptomu izpausmes bija augstāks S100 proteīna līmenis 0,452 $\mu\text{g/L}$, IQR – [0,379–0,525], atkārtotā radioloģiskā izmeklējumā novēroja HT, savukārt pacientiem bez HT, S100 proteīna līmenis bija salīdzinoši zemāks 0,181 $\mu\text{g/L}$, IQR – [0,099–0,290]. Tas norāda, ka S100 proteīna līmenis parciāla CI gadījumā pirmajās 24 stundās ir augstāks pacientiem, kuriem potenciāli var attīstīties HT, kā redzams 3.18. attēlā.



3.18. attēls. **S100 proteīna līmenis (µg/L) pacientiem ar parciālu cerebrālu infarktu ar un bez hemorāģiskas transformācijas, $p < 0,05$ (Manna–Vitnija U tests)**

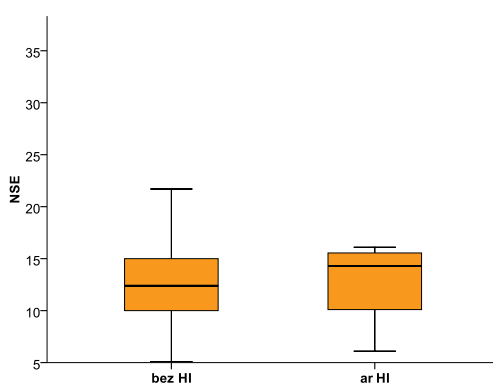
Pacientiem ar totālu cerebrālu infarktu S100 proteīna līmenis pirmajās 24 h kopš CI simptomu izpausmes bija ievērojami augstāks tajos gadījumos, kad vēlāk attīstījās HT. Pacientiem ar totālo CI, kuriem atkārtotā izmeklējumā diagnosticēja HT, S100 proteīns bija 0,601 µg/L, IQR – [0,459–0,622]. Savukārt pacientiem ar totālu CI, kuriem nenovēroja HT, S100 proteīna līmenis bija 0,463 µg/L, IQR – [0,401– 0,540]. Salīdzinot abas pacientu grupas, novēroja statistiski ticamu atšķirību starp tām ($p < 0,05$), Manna–Vitnija U tests (skat. 3.19. att.).



3.19. attēls. **S100 proteīna līmenis (µg/L) pacientiem ar totālu cerebrālu infarktu ar un bez hemorāģiskas transformācijas, $p < 0,05$ (Manna–Vitnija U tests)**

3.4.6. NSE līmenis saistībā ar hemorāģisko transformāciju kopējā grupā

Pacientiem, kuriem novēroja HT atkārtotā radioloģiskā izmeklējumā, NSE līmenis pirmajās 24 h kopš CI sākuma statistiski ticami nebija augstāks, salīdzinot ar pacientu grupu bez HT. Salīdzinot NSE līmeni pēc Manna–Vitnija U testa abās grupās, $p > 0,05$. NSE līmenis pacientiem ar HT bija $14 \mu\text{g/L}$, IQR – $[10–16]$, savukārt pacientiem bez hemorāģiskas transformācijas NSE bija $12 \mu\text{g/L}$, IQR – $[10–15]$, kas attēlots 3.20. attēlā.



3.20. attēls. NSE līmenis ($\mu\text{g/L}$) pacientiem ar CI ar un bez hemorāģiskas transformācijas, $p > 0,05$ (Manna–Vitnija U tests)

3.4.7. NSE līmenis saistībā ar hemorāģisku transformāciju radioloģiskās apakšgrupās

Pacientiem ar parciālo CI tika salīdzināts NSE līmenis grupās ar HT un bez HT. Pētījuma rezultāti parādīja, ka NSE līmenis pacientu grupā ar HT bija 15 µg/L, IQR – [11–16], savukārt bez HT NSE līmenis bija 12 µg/L, IQR – [10–15]. Tas norāda, ka, iestājoties stacionārā, NSE līmenis būtiski neatšķīrās starp tām pacientu apakšgrupām, kurās vēlāk tika novērota HT un kurās HT vēlāk neattīstījās. Salīdzinot NSE līmeni pēc Manna–Vitnija U testa abās grupās, nebija novērota statistiski ticama atšķirība starp tām ($p > 0,05$).

Pacientiem ar totālo cerebrālo infarktu tika salīdzināts NSE līmenis grupā ar HT un bez HT. NSE līmenis pacientu grupā ar HT bija 12 µg/L, IQR – [10–14], savukārt pacientu grupā bez HT NSE mediāna bija 14 µg/L, IQR – [11–15]. Salīdzinot NSE līmeni pēc Manna–Vitnija U testa abās grupās, netika novērota statistiski ticama atšķirība starp tām ($p > 0,05$). Tas norāda, ka NSE nav informatīvs marķieris HT prognozēšanai akūta CI gadījumā.

3.5. Biomarkēri saistībā ar trombolīzes terapijas efektivitāti

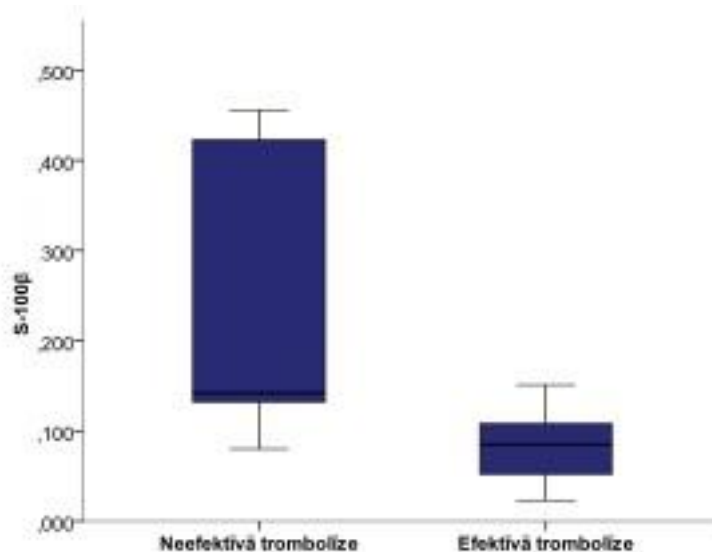
Pētījumā no kopējās pacientu grupas ar cerebrālu infarktu 49 pacientiem (14,6%) veica intravenozo trombolīzi ar rtPA (IVT).

Pētījuma rezultāti parādīja, ka IVT bija efektīva 55,1 % pacientu, t.i., 27 no 49 pacientiem un 22 pacientiem (44,9 %) trombolītiskā terapija bija neefektīva.

3.5.1. S100 proteīna līmeņa saistība ar trombolīzes terapijas efektivitāti

Pacientiem tika analizēta IVT efektivitāte saistībā ar S100 proteīna līmeni. S100 proteīna mediāna tika aprēķināta efektīvai IVT pacientu grupai un neefektīvai IVT pacientu grupai.

Analizējot pētījuma rezultātus, tie parāda, ka 27 pacientiem ar efektīvu IVT S100 proteīna mediānas vērtība bija 0,085 µg/L, IQR – [0,048–0,122], attiecīgi neefektīvās IVT pacientu grupā S100 proteīna mediāna bija 0,142 µg/L, IQR – [0,132–0,423]. Salīdzinot grupas savā starpā, bija novērojama statistiski ticama atšķirība $p < 0,05$, Manna–Vitnija U tests. S100 proteīna līmeņa saistība ar intravenozās trombolīzes efektivitāti attēlota 3.21. attēlā.



3.21. attēls. S100 proteīna līmeņa (µg/L) saistība ar trombolīzes efektivitāti, $p < 0,05$ (Manna–Vitnija U tests)

3.5.2. NSE līmeņa saistība ar trombolīzes terapijas efektivitāti

Pacientiem, kuriem pielietoja IVT, analizēja terapijas efektivitāti saistībā ar NSE līmeni. NSE līmeni salīdzināja starp efektīvās un neefektīvās trombolītiskās terapijas pacientu grupām. Neefektīvās IVT pacientu grupā NSE mediānas vērtība bija 13 µg/L, IQR – [11–15], efektīvās IVT pacientu grupā NSE līmenis bija 12 µg/L, IQR – [10–14]. Salīdzinot grupas savā starpā, netika novērota statistiski ticama atšķirība, $p > 0,05$, Manna–Vitnija U tests.

3.5.3. Hemorāģiskās komplikācijas pēc trombolīzes terapijas

Analizējot pētījumā hemorāģisko komplikāciju attīstības risku pacientiem pēc IVT, pētījuma rezultāti parāda, ka no 49 pētījuma grupas pacientiem, kuriem veica IVT, 37 pacientiem (80,5%) pēc IVT terapijas netika novērotas hemorāģiskas komplikācijas, savukārt 12 pacientiem (19,5%) pēc tās attīstījās hemorāģiskas komplikācijas.

Izvērtējot pacientu grupu, kurā tika novērotas komplikācijas, 3 (6,5%) pacientiem bija simptomātiska intracerebrāla asiņošana, 6 (13%) pacientiem attīstījās asimptomātiska intracerebrāla asiņošana un 3 pacientiem tika novērota asiņošana no citiem orgāniem, kā redzams 3.7. tabulā.

3.7. tabula

Hemorāģisko komplikāciju attīstība pēc trombolīzes terapijas

Komplikācijas pēc intravenozās trombolītiskās terapijas	Hemorāģisko komplikāciju skaits	
	N	%
Bez komplikācijām	37	80,5
Simptomātiska intracerebrāla hemorāģija	3	6,5
Asimptomātiska intracerebrāla hemorāģija	6	13

*3 pacientiem asiņošana no citiem orgāniem

3.5.4. S100 proteīna līmeņa saistība ar komplikācijām pēc trombolīzes terapijas

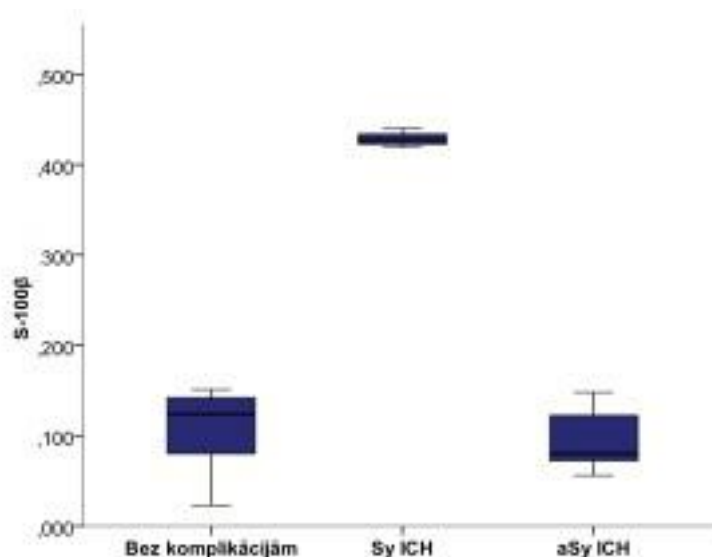
Analizējot S100 proteīna līmeņa saistību ar hemorāģiskām komplikācijām pēc IVT terapijas, pētījuma rezultāti parāda, ka pacientu grupā, kurā attīstījās pēc IVT simptomātiska intracerebrāla hemorāģija (Sy ICH), S100 proteīna līmenis bija 0,427 µg/L, IQR – [0,419– 0,440].

Pacientu grupā ar asimptomātisku intracerebrālu hemorāģiju (Asy ICH) S100 proteīna līmenis bija 0,080 µg/L, IQR – [0,072–0,122].

Izvērtējot pacientu grupu, kurai komplikācijas nebija novērotas, S100 proteīna līmenis bija 0,124 µg/L, IQR – [0,080–0,142].

Salīdzinot grupas savā starpā, tika novērota statistiski ticama atšķirība $p < 0,05$, (Kruskela–Wallis tests), kā redzams 3.22. attēlā.

Pētījuma rezultāti parādīja, ka augstāka S100 proteīna koncentrācija novērojama grupā ar simptomātisku intracerebrālu hemorāģiju.



3.22. attēls. S100 proteīna līmenis (µg/L) pacientiem ar un bez intracerebrālām hemorāģiskām komplikācijām, $p < 0,05$ (Krankela–Vollisa tests)

3.5.5. NSE līmeņa saistība ar komplikācijām pēc trombolīzes terapijas

Analizējot NSE līmeņa saistību ar intravenozās trombolīzes terapijas hemorāģisko komplikāciju attīstības risku pacientiem ar CI, redzams, ka NSE līmenis pacientu grupā, kurā pēc IVT attīstījās SyICH, bija 14 µg/L, IQR – [10–15], pacientiem ar AsyICH NSE līmenis bija 10 µg/L – [10–12]. Pacientiem, kuriem komplikācijas netika novērotas, NSE līmenis bija 12 µg/L – [10–15]. Salīdzinot grupas savā starpā, netika novērota statistiski ticama atšķirība, $p > 0,05$ (Krankela–Vollisa tests). Tas norāda, ka NSE nav lietderīgs papildus diagnostisks marķieris hemorāģisko komplikāciju attīstības riska prognozēšanā pēc IVT terapijas.

3.6. Biomarkieru saistība ar trombektomijas terapijas efektivitāti

Trombektomijas procedūra tika veikta 68 pacientiem no visiem pētījuma grupas pacientiem ar CI. Šajā pacientu grupā novēroja 27 (39,7%) sievietes un 41 (60,3%) vīrieti vecumā no 42 līdz 80 gadiem. Vidējais pacientu vecums bija $66,8 \pm 10,9$ gadi.

Pacientu funkcionālais stāvoklis pirms un pēc procedūras tika vērtēts pēc NIHSS skalas. Vidējais punktu skaits pēc NIHSS pirms trombektomijas bija 16 punkti, savukārt pēc procedūras 10 punkti.

Pēc trombektomijas procedūras 45 pacienti (66%) no 68 pacientu grupas tika izrakstīti ar funkcionāla stāvokļa uzlabošanos, savukārt 20 pacientiem (30%) izrakstīšanās laikā neiroloģiskais stāvoklis bija bez būtiskas dinamikas un 3 pacientiem (4%) novēroja neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanos. Klīniskais iznākums pacientiem pēc trombektomijas procedūras attēlots 3.23. attēlā.



3.23. attēls. **Klīniskais iznākums pacientiem pēc trombektomijas procedūras**

Pētījuma rezultāti parādīja, ka S100 proteīna līmenis starp grupām bija statistiski ticami atšķirīgs. Abas grupas, t.i., pacienti ar pozitīvu dinamiku un pacienti, kuriem pēc manipulācijas nebija novērota dinamika, kā arī tā bija negatīva, tika salīdzinātas savā starpā – $p < 0,05$ (Manna–Vitnija U testa).

Pētījuma rezultāti parādīja, ka pacientiem ar zemāku S100 proteīna līmeni pirms manipulācijas bija vērojama pozitīva dinamika pēc trombektomijas.

Analizējot pētījumā NSE līmeni šajās grupās, redzams, ka starp abām grupām nebija vērojama statistiski ticama atšķirība ($p > 0,05$, Manna–Vitnija U tests). Tas norāda, ka NSE nav lietderīgs kā papildus diagnostisks marķieris, prognozējot iznākumu pēc trombektomijas manipulācijas.

Biomarķieru saistība ar trombektomijas iznākumu parādīta 3.8. tabulā.

S-100 proteīna un NSE līmenis (µg/L) trombektomijas slimnieku grupās

Klīniskais iznākums pēc trombektomijas	S100 proteīna mediāna, IQR* µg/L, p <0,05	NSE mediāna, IQR* µg/L, p >0,05
Negatīva dinamika/bez dinamikas	0,346 [0,281–0,402]	12 [10–13]
Pozitīva dinamika	0,148 [0,081–0,192]	11 [10–14]

* Manna–Vitnija U tests abās grupās, IQR- starpkvantiļu intervāls (25./75. procentīles)

DISKUSIJA

Darba galvenais mērķis bija izvērtēt S100 proteīnu un neironu specifisko enolāzi (NSE) kā cerebrāla infarkta diagnostiskus un prognostiskus biomarkšerus, novērtējot to lietderīgumu cerebrāla infarkta iznākuma prognozēšanā. Šim pētījumam izvēlēto biomarkšeru loma cerebrāla infarkta diagnostikā un iznākuma prognozēšanā ir aprakstīta vairākos līdz šim veiktos pētījumos. Pamatojoties uz literatūras analīzi, joprojām neskaidrs ir biomarkšeru loma cerebrāla infarkta gadījumā.

Darbā ir analizēta izvēlēto biomarkšeru diagnostiskā nozīme ar vairākiem parametriem vienlaicīgi – cerebrāla infarkta plašumu, pacienta funkcionālo stāvokli, radioloģisko atradi un mūsdienīgu cerebrāla infarkta terapijas efektivitāti. Iepazīstoties ar literatūrā aprakstītajiem pētījumiem, jākonstatē, ka līdz šim nav aprakstīta S100 proteīna un NSE loma saistībā ar tik daudziem parametriem vienlaikus un to prognostiskā nozīme saistībā ar tromboemboliju līdz šim nav literatūrā aprakstīta.

Literatūrā aprakstītie CNS bojājuma marķieri demonstrē dažādu jutību, specifiskumu un prognostisko vērtību, tomēr visvairāk pētītie un vislietderīgākie ir S100 proteīns un NSE, kuri ir salīdzinoši lēti, pieejami, ērti nosakāmi un analīžu rezultāti ir viegli interpretējami. (51; 77; 147;89)

Klīniskā praksē galvenā problēma speciālistam ir pareizi izvēlēties pacientam piemērotāko un efektīvāko CI ārstēšanas metodi īsā laika intervālā, jo specifiskai CI terapijai pastāv laika logs. Pacientu atlase agrīnai, salīdzinoši dārgai un specifiskai CI terapijai ir grūts jautājums, kas jārisina ikdienas praksē. Pielietojot klīnikā biomarkšerus, varētu pilnveidot CI diagnostisko algoritmu.

Mūsdienās klīniskā darbā joprojām galvenā loma akūta CI diagnostikā ir radioloģiskai attēldiagnostikai, kura pēdējos gados strauji attīstās. Medicīnā pastāvīgi tiek pilnveidotas jau esošās un atklātas jaunas attēldiagnostikas metodes, kurām ir augsts specifiskums un jutība.

Natīvas DT mērķis pacientam ar CI ir diferencēt hemorāģisku insultu no išēmiska CI un savlaicīgi izslēgt CI līdzīgu stāvokli, kas attīstījies citu slimību rezultātā. Šī izmeklējuma galvenās priekšrocības ir plaša pieejamība un īsais izmeklējuma laiks. DT ir standarta attēldiagnostikas metode, un to parasti veic visiem pacientiem ar aizdomām par CI. (43; 71)

Pielietojot DT kā standarta skrīninga diagnostikas metodi, mūsu pētījumā 27,7% pacientu netika diagnosticēts akūts cerebrāls infarkts, izveidojot pacientu grupu ar DT negatīvo atradi. Tas norāda uz to, ka akūta CI diagnozes apstiprināšana ar DT metodi akūtajā periodā nav pietiekoši jutīga – līdzīgi kā citu autoru aprakstītā pētījumā, kurā DT uzskata kā mazāk par 33% jutīgu izmeklējumu išēmiska CI diagnostikā. (101)

Mūsu klīnikā jaunākās multimodālās diagnostikas metodes, kas kombinētas ar perfūzijas vizualizāciju un angiogrāfiju, balstoties uz pacienta klīniskā stāvokļa

izvērtēšanu un DT natīvas diagnostikas rezultātiem, tiek izmantotas, lai mazinātu DT izmeklēšanas trūkumus un paaugstinātu metodes jutību. Ar MRI, DT perfūzijas izmeklējumu palīdzību jau pirmajās CI stundās ir iespējams konstatēt smadzeņu audu išēmisku bojājumu – tomēr šīs metodes ir salīdzinoši dārgas, laikietilpīgas un vairumā slimnīcu ir ierobežota diennakts pieejamība, lai tās izvēlētos kā skrīninga diagnostikas metodes visiem neskaidriem klīniskiem gadījumiem. (102; 131) Latvijā visos stacionāros šīs izmeklēšanas metodes nav pieejamas dažādu iemeslu, tai skaitā arī speciāli apmācīta personāla trūkuma, dēļ.

Multimodālo neiroradioloģisko diagnostiko metožu izmantošanas ierobežojumi liek meklēt papildus diagnostikas iespēju akūtā neiroloģijā.

Viena no papildu diagnostikas iespējām CI agrīnā periodā ir laboratoriskā diagnostika: specifisku smadzeņu bojājuma biomarkieru noteikšana, līdzīgi kā akūta miokarda infarkta gadījumā. Pielietojot šo metodi arī kā skrīninga diagnostiku CI diagnozes apstiprināšanā, būtu iespēja laicīgi izlemt par multimodālās neiroradioloģiskās diagnostikas pielietošanas nepieciešamību, tādejādi stacionāros optimizējot finansiāli dārgu izmeklējumu pielietošanu un uzsākt piemērotāko akūta CI terapiju, agrīni prognozējot tās iznākumu. Biomarkieru ieviešana klīniskajā praksē (CI diagnosticēšanas algoritmā) kā skrīningdiagnostikas metode būtu salīdzinoši vienkārša, ērta un ekonomiski izdevīga.

S100 proteīna un NSE līmeņa noteikšanai ir nepieciešams neliels bioloģiskā materiāla apjoms, tā iegūšana ir salīdzinoši vienkārša. Laboratoriskā izmeklējuma rezultāti ir ātri pieejami un viegli interpretējami. Jāatzīmē, ka S100 proteīna un NSE līmenis dažādu blakusslimību gadījumā var pieaugt, un nav skaidri definēta to robežvērtība cerebrāla infarkta gadījumā. Mūsu pētījumā, lai atlasītu pēc iespējas viendabīgāku pētāmo populāciju, neiekļāvām pacientus ar neurodeģeneratīvām un onkoloģiskām slimībām anamnēzē. Citu autoru pētījumos tiek aprakstīti mūsu pētījumam līdzīgi iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji. (1; 89; 111; 142)

Salīdzinot mūsu pētījumā iegūtos demogrāfiskos raksturlielumus un kritērijus ar literatūrā aprakstītajiem, būtiskas atšķirības netika novērotas, kas liecina par zināmo pētāmās populācijas, terapijas metožu līdzību un dod iespēju salīdzināt pētījumā iegūtos datus ar citu autoru publikācijām.

Citu autoru aprakstītajos pētījumos smadzeņu audu bojājuma plašums tiek vērtēts, pielietojot speciālu DT bojāto audu tilpuma aprēķināšanas programmu, savukārt daži autori pētījumos dalīja pacientus apakšgrupās atbilstoši radioloģiskām CI teritorijām, līdzīgi kā mūsu pētījumā. (89; 141; 142)

Iepazīstoties ar literatūru, redzams, ka citi autori pielieto dažādas funkcionālā novērtējuma skalas. (19; 141; 142) Visplašāk tiek lietota modificētā Rankina skala (mRS) un Nacionālā Veselības institūta insulta skala (NIHSS) – līdzīgi kā mūsu pētījumā.

Analizējot pētījumā CI etiopatogēnētisko tipu pēc TOAST kritērijiem, 33,6% pacientu bija kardioemboliskas ģenēzes CI tips, 30,4% pacientu bija aterotrombotiskas ģenēzes CI tips un 26,8% pacientu bija neprecizētas ģenēzes CI tips. Neprecizētas etioloģijas CI apakšgrupā tika iekļauti pacienti, kuriem bija gan kardioemboliska CI, gan aterotrombotiska CI riska faktori. Tādejādi pēc etiopatogēnētiskā tipa pacientu grupu sadalījums bija viendabīgs.

Mūsu pētījumā pacientu atlase saistībā ar vecumu un dzimumu bija viendabīga. Šobrīd nav pierādīts un skaidri definēts S100 proteīna un NSE līmenis serumā saistībā ar indivīda dzimumu atbilstoši katrā vecuma grupā. Literatūrā autori apraksta dažādas teorijas un pētījumu rezultātus: Van Engelens (*Van Engelen*) ar līdzautoriem apraksta, ka S100 proteīna koncentrācija pieaug līdz ar vecumu, savā pētījumā apakstot S100 proteīna vidējās koncentrācijas atšķirību starp dzimumiem cerebrospinālā šķidrumā. S100 proteīna līmeņa izmaiņas saistībā ar vecumu autors skaidro ar mielīna zudumu, kā rezultātā pieaug S100 proteīna līmenis. (132) Pretēji iepriekš minētajiem apgalvojumiem Vismans M. (*Wiesmann M.*) u. c. autori apraksta nelielu S100 proteīna pieaugumu serumā līdz ar vecumu veseliem indivīdiem bez nozīmīgām atšķirībām starp dzimumiem. Autors savā pētījumā S100 proteīna koncentrācijas pieaugumu skaidro ar relatīvi augstu marķiera koncentrāciju dažiem gados jauniem indivīdiem, ko nevar īsti izskaidrot, tādejādi izmainot pētījumā S100 proteīna vidējos rādītājus. (136)

S100 proteīna un NSE bioloģiskā funkcija joprojām nav skaidri definēta. Dažādos literatūras avotos tiek minētas atšķirīgas teorijas par marķieru patofizioloģisko atbrīvošanās mehānismu, kā arī laiku, kad ir maksimālā to koncentrācija serumā akūta CI gadījumā. (1; 19; 142) Vildemans B. (*Wildemann B.*) atzīmē, ka NSE līmeni serumā ir, jāsalīdzina ar S100 proteīna līmeni, jo smadzeņu šūnu bojājuma gadījumā S100 proteīnam ir 1000 reizes augstāka koncentrācija smadzenēs un cerebrospinālā šķidrumā, kā arī tam ir augstāka jutība patoloģiska procesa smadzenēs gadījumā. (137)

Mūsu pētījumā laboratoriski tika noteikta NSE un S100 proteīna koncentrācija serumā līdz 24 stundām kopš akūta CI simptomu sākuma, un tika iegūti statistiski ticami rezultāti, kas liecina par to, ka pacientiem ar CI S100 proteīna un NSE līmenis ir augstāks, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījuma rezultāti parāda, ka išēmijas rezultātā, notiekot šūnu bojāejai, izdalās minētie šūnu bojāejas marķieri.

Literatūrā aprakstītajos pētījumos, novērots, ka, ņemot analīžu paraugus atkārtoti dažādos laika intervālos, maksimālā biomarķieru koncentrācija pacientiem ar CI novērojama sekundāra mehānisma (smadzeņu tūskas) ietekmes rezultātā uz šūnu, kas veidojas išēmijas zonas apvidū 2.–3. diennaktī. (19; 89; 141)

Džošs (*Jauch*) ar līdz autoriem savā pētījumā apraksta S100 proteīna pieaugošo koncentrāciju pirmajās 24 stundās kopš CI sākuma. (62)

Līdzīgi iepriekšējiem autoriem Linčs (*Lynch*) un Laskovics (*Laskowitz*) pētījumā apraksta S100 proteīna koncentrācijas pieaugumu pirmajās 6 cerebrāla infarkta stundās. (81)

Anads (*Anand*) ar līdzautoriem pirmajās 24 stundās novēro nozīmīgu NSE līmeņa pieaugumu. (5)

Batervorts (*Butterworth*) apraksta, ka akūta CI gadījumā S100 proteīna koncentrācija sāk paaugstināties pirmajās 8 stundās un saglabājas augsta 72 stundas, savukārt NSE koncentrācija serumā ir mainīga. NSE maksimālais līmenis vērojams 96 stundas pēc akūta cerebrāla infarkta un dažos gadījumos 6 dienas pēc cerebrāla infarkta sākuma. (17)

Vunderlihs (*Wunderlich*) ar līdzautoriem konstatē S100 proteīna koncentrācijas maksimālo pieaugumu 2. dienā pēc CI, savukārt NSE koncentrācijas pieaugumu uzreiz pēc iestāšanās stacionārā CI pirmajās stundās, kam seko nākamais koncentrācijas pieaugums 2.–4. dienā. (141)

Līdzīgi Batners (*Buttner*) apraksta S100 proteīna maksimālās koncentrācijas pieaugumu 2.–3. dienā, bet S100 proteīna sākotnējo pieaugumu pirmajās 12 stundās (19).

Mislars (*Missler*) savā pētījumā novēroja paaugstinātu NSE līmeni īsi pēc išēmiska CI sākuma likvorā un asinīs, un paaugstinātu S100 proteīna līmeni likvorā īsi pēc CI sākuma. Maksimālo S100 proteīna koncentrācijas pieaugumu novēroja $2,5 \pm 1,3$ dienas pēc CI sākuma un lielākai daļai pacientu serumā S100 proteīna līmenis 9 dienas pēc CI atgriezās normālā līmenī. Maksimālo NSE līmeni novēroja $1,9 \pm 0,8$ dienas pēc CI sākuma un nozīmīgas atšķirības koncentrācijā nenovēroja 1., 2. un 3. dienā. (89)

Reibers (*Reiber*) NSE ātri pieaugošo koncentrāciju serumā skaidro šādi – NSE līmenis smadzenēs hipoksijas rezultātā pieaug ekstracelulāri un ātri nonāk asinsritē, izmainoties asinsvada sieniņas permeabilitātei, tādējādi NSE difundē tieši no smadzeņu šūnām asinsritē. (100) Autors uzsver, ka NSE, lai agrīni atbrīvotos, nav nepieciešama HEB iesaistīšana, un lai izskaidrotu serumā ātri pieaugošo koncentrāciju, pietiek ar difūzijas mehānismu.

Pētījumos ar dzīvniekiem Barons (*Barone*) apraksta NSE koncentrācijas paaugstināšanos 2 stundas pēc smadzeņu vidusartērijas oklūzijas, kad veidojas fokāla išēmija. (10)

Horns (*Horn*) skaidro, ka išēmijas rezultātā tiek inducēts NSE atbrīvošanās mehānisms no neironu citoplazmas. Šis process notiek pirms neironu neatgriezeniska bojājuma. Pirmais NSE koncentrācijas pieaugums 7–18 stundās tiek skaidrots ar sākotnēju neironu bojājumu, savukārt nākamais koncentrācijas pieaugums skaidrojams ar sekundāru neironu bojājuma mehānismu pievienošanos, t.i., pieaugot tūskai, palielinās intrakraniālais spiediens. (55)

Šāršmits (*Schaarschmidt*) savā pētījumā noteica NSE līmeni pirmajās 24 stundās kopš CI simptomu sākuma, tā koncentrācija bija paaugstināta ne visos gadījumos, tomēr dažos gadījumos tā koncentrācija bija augstāka pirmajās 4 stundās un pēc 3 stundām tā atkal kritās, vēlāk pēc 48–72 stundām tā atkal pieauga. Jāatzīmē, ka šajā autoru pētījumā sākotnēji smadzeņu audu bojājums vēl nebija vizualizējams DT, kad jau laboratoriski

serumā NSE līmenis bija paaugstinājies. Autors secina, ka NSE līmenis asinīs ir agrīnākais parametrs akūta CI izvēlēšanai, salīdzinot ar citām metodēm, piemēram, atkārtota klīniski neiroloģiska izmeklēšana, DT vai MRI. (108)

Iepazīstoties ar literatūrā aprakstītajiem dažādiem pētījumu rezultātiem un autoru izskaidrotām biomarkieru patofizioloģiskām atbrīvošanās teorijām akūtas išēmijas gadījumā, var secināt, ka abu markieru patofizioloģiskie atbrīvošanās mehānismi fokālas smadzeņu išēmijas gadījumā ir dažādi, un joprojām nav viena vienota viedokļa par S100 proteīna un NSE atbrīvošanās mehānismu CI gadījumā, un ir nepieciešami turpmāki pētījumi.

Mūsu pētījumā, analizējot S100 proteīna un NSE līmeņa korelāciju ar funkcionālo stāvokli un CI plašumu, 8% pētījuma pacientu ar CI līdz stacionēšanai bija dažādas pakāpes funkcionāli traucējumi, vērtējot pēc mRS. Pārējiem 92% pētījuma pacientu līdz hospitalizēšanai funkcionālo traucējumu nebija. Analizējot pacientu funkcionālo stāvokli, jāatzīmē, ka mRS ir funkcionālā iznākuma skala pēc CI, un tā precīzi neraksturo pacienta neiroloģisko deficītu un insulta smagumu. Tādēļ mēs pētījumā, izvērtējot neiroloģiskā deficīta asociāciju ar CI plašumu, precīzākai datu analīzei izmantojām NIHSS skalu.

Analizējot pacientu simptomus pēc NIHSS, pētījuma dati parāda, ka daļai pacientu ar lielāku išēmiskā bojājuma zonu DT (t.i., pacientiem ar totālu CI, daļēji CI) bija ievērojami smagāks funkcionālais stāvoklis, kas norāda uz asociāciju starp vizuālās diagnostikas radioloģiskiem datiem un funkcionālā novērtējuma skalu (NIHSS).

Savukārt jāatzīmē, ka 27,7% (N = 93) pacientu, kuriem, iestājoties stacionārā ar akūtu CI, pēc DT veikšanas netika verificēts CI, izvērtējot klīniski neiroloģisko deficītu pēc NIHSS, mediāna bija 8 punkti. Tas norāda uz to, ka šai pacientu grupai par CI potenciālu lielumu varēja spriest tikai pēc pacienta funkcionālā stāvokļa.

Ārstēšanas laikā atkārtoti izmeklējot šo pacientu grupu, 2,7% pacientu DT izmeklējumā netika diagnosticēts akūts cerebrāls infarkts, un vērtējums pēc NIHSS šai pacientu grupai bija 2 punkti. Tas pamato to, ka šādās situācijās būtu ļoti lietderīgi laboratoriski noteikt biomarkieru līmeni serumā, lai apstiprinātu akūta CI diagnozi un lemtu par papildu multimodālas attēldiagnostikas pielietošanu neskaidras diagnozes gadījumā.

Pētījumā analizējām markieru līmeņa asociāciju ar NIHSS skalu, un pētījuma rezultāti parādīja vāji pozitīvu abu markieru līmeņa korelāciju ar funkcionālo stāvokli iestāšanās un izrakstīšanās brīdī, tomēr, salīdzinot tos savā starpā, S100 proteīns korelēja labāk nekā NSE, par ko norādīja korelācijas koeficienti (S100 proteīns iestājoties $r_s = 0,514$, izrakstoties $r_s = 0,501$, $p < 0,001$; NSE iestājoties $r_s = 0,112$, $p = 0,04$, izrakstoties $r_s = 0,122$, $p = 0,026$).

Jāatzīmē, ka smadzenes ir strukturāli sarežģītākas nekā sirds, jo tajās ir multipli neironu un glijas šūnu tipi. Smadzeņu struktūra nav viendabīga, smadzeņu šūnām piemīt

dažāda līmeņa heterogenitāte un funkcionalitāte, tām atkarībā no to lokalizācijas ir atšķirīga jutība uz išēmisko bojājumu, kā arī dažāda bojājuma mehānisma panesamība, tādēļ ir jāatceras, ka biomarkiera kvantitatīvie rādītāji ne vienmēr raksturo pacienta funkcionālo nespēju. Skaidrojot no smadzeņu audu anatomiski topogrāfiskās teorijas viedokļa, marķieriem būtu jākorrelē ar bojāto audu plašumu, nevis ar funkcionālo stāvokli – t.i., neliels smadzeņu bojājums var izraisīt izteikti smagus klīniskos sindromus ar augsti pastāvošu funkcionālās nespējas risku (piemēram, infratentoriāli lokalizēts CI smadzeņu stumbrā), un tajā pašā gadījumā biomarkieru līmenis ir zems, jo bojāto audu apjoms ir salīdzinoši neliels. Savukārt liels smadzeņu audu bojāto audu apjoms nedominējošā puslodē var izraisīt nelielu funkcionālu deficītu, piemēram, temporālā daivā. CI var veidoties arī smadzeņu baltajā vielā, piemēram, sīko smadzeņu penetrējošo artēriju apasiņošanas teritorijās – dziļi smadzeņu puslodē vai smadzeņu stumbra apasiņojošā apgabalā, kā arī pelēkajā vielā, piemēram, kortikāla išēmija lielo artēriju gala zaros, kur relatīvā neironu un glijas šūnu attiecība var mainīties un tādejādi ietekmēt marķieru koncentrāciju.(8)

Tādejādi var secināt, ka, marķieru līmeņa noteikšana asinīs, klīniskajā praksē nevarēs aizvietot pacienta objektīvā funkcionālā stāvokļa novērtēšanu.

Citu autoru pētījumiem, kuros ir novērojama laba biomarkieru korelācija ar funkcionālo stāvokli – marķieru līmenis pacientiem noteikts vēlākos laika periodos (142).

Vunderlihs (*Wunderlich*) ar līdzautoriem apraksta, ka vislabākā korelācija starp NIHSS un S100 proteīnu pastāv 2–4 dienas pēc akūta CI, savukārt NSE ar NIHSS skalu vislabāk korelē izrakstīšanās brīdī. (141)

Džošs (*Jauch*) apraksta S100 proteīna koncentrācijas statistiski nozīmīgu korelāciju ar NIHSS skalu pirmajās 48–96 stundās. (62)

Hermans (*Herrmann*) ar līdzautoriem apraksta līdzīgu situāciju, atzīmējot biomarkieru vispozitīvāko korelāciju starp S100 proteīnu un neiroloģisko iznākumu dažas dienas pēc CI sākuma. Viņi apraksta S100 proteīna koncentrācijas pieaugumu pirmajās 24 stundās pēc CI simptomu sākuma. Arī citi autori apraksta līdzīgus pētījuma datus. (5; 53; 62)

Batners (*Batner*) ar līdzautoriem apraksta nozīmīgu S100 proteīna koncentrācijas asociāciju ar neiroloģisko stāvokli tikai iestāšanās brīdī stacionārā, kaut gan citi autori savos pētījumos parāda nozīmīgas korelācijas arī vēlākā laika periodā. (19; 31; 89;141)

Hils (*Hill*) savā pētījumā parāda S100 proteīna un NSE statistiski nozīmīgu korelāciju ar NIHSS skalu tieši iestāšanās brīdī stacionārā. (54)

Kā redzams literatūrā, pētījumos par biomarkieru prognostisko nozīmi saistībā ar neiroloģisko stāvokli tiek demonstrēti dažādi rezultāti, tādejādi jāsecina, ka to diagnostiskais lietderīgums vēl joprojām nav līdz galam skaidrs, un ir nepieciešami turpmāki pētījumi.

Mūsu pētījumā, analizējot biomarkieru saistību ar CI plašumu, salīdzinot radioloģiskās CI apakšgrupas, rezultāti parādīja salīdzinoši augstu S100 proteīna koncentrāciju pacientiem ar totālu cerebrālu infarktu. Viszemākā S100 proteīna koncentrācija bija pacientiem ar lakunāru cerebrālu infarktu. S100 proteīna līmenis pētījumā bija saistīts tieši ar CI zonas plašumu, t.i., jo plašāku DT vizualizēja infarkta zonu, jo augstāka bija S100 proteīna koncentrācija.

Salīdzinot ar literatūrā aprakstītiem pētījumiem, tajos pārlicinoši pierāda S100 proteīna līmeņa korelāciju ar CI plašumu, nosakot šo marķieri pacientiem ar CI tieši 24 stundas pēc simptomu sākuma, atzīmējot, ka išēmiska CI hiperakūtā fāzē (līdz 6 h), S100 proteīns nekorelē ar CI plašumu (19; 34; 89; 142). Savukārt Hermans (*Herrmann*) ar līdzautoriem pētījumā parāda S100 proteīna (S100: $r = 50,957$, $p = 0,0001$) korelāciju ar CI plašumu iestāšanās laikā stacionārā līdz 3, 5 h. (53)

Novērtējot mūsu pētījumā NSE līmeņa saistību ar smadzeņu audu bojājuma plašumu pacientiem ar akūtu CI, netika iegūti statistiski ticami rezultāti. NSE līmenis nekorelēja ar CI plašumu. Arī literatūrā apraksta NSE līmeņa sliktu korelāciju ar CI plašumu, uzsverot, ka, nosakot NSE līmeni vēlākā periodā pēc CI sākuma, pastāv labāka tā korelācija ar CI plašumu. (5)

Mūsu pētījumā statistiski ticami tika demonstrēta S100 proteīna līmeņa atšķirība starp pacientu grupām ar hemorāģisku transformāciju (6%) un bez tās, kas pamato to, ka, nosakot proteīna līmeni pacientam ar CI S100, iestājoties stacionārā, ir iespējams prognozēt HT attīstību.

Pētījumā NSE līmenis starp grupām būtiski neatšķīrās. Analizējot NSE līmeni starp totāla un parciāla CI apakšgrupām, kurās novēroja HT, būtiskas statistiski ticamas atšķirības marķieru koncentrācijā netika novērotas. Literatūrā dati par NSE saistību ar HT netiek aprakstīti.

Analizējot S100 proteīna līmeņa un HT attīstības risku dažādās CI radioloģiskās apakšgrupās, jāsecina, ka atkārtotā radioloģiskā izmeklējumā HT verificēja parciāla CI un totāla CI apakšgrupās. Rezultāti parāda S100 proteīna līmeņa statistiski ticamu atšķirību pacientiem ar parciālu CI, kuriem attīstījās HT, no pacientu grupas ar parciālu CI, kuriem dinamiskā tā neattīstījās. Pētījumā augstāku S100 proteīna līmeni novēroja pacientiem ar totālu CI, kuriem dinamiskā attīstījās HT, salīdzinot ar totāla CI apakšgrupu, kurā HT nekonstatēja.

Brea (*Brea*) un līdzautori apraksta, ka pacientiem ar HI visaugstākais abu marķieru līmenis ir 24 stundas pēc insulta sākuma. (16) Iespējams, ka mūsu pētījumā ne visi pētījuma pacientiem ar CI, kuriem attīstījās HT, bija diagnosticēti, jo atkārtota vizuālā radioloģiskā diagnostika tika veikta tikai tiem pacientiem, kuriem dinamiskā pasliktinājās neiroloģiskais stāvoklis, un pacientiem, kuriem, iestājoties ar DT netika vizualizēts CI, kā arī pacientiem, kuriem tika pielietota trombolīze vai trombektomijas procedūra. Mūsu pētījuma dati nav salīdzināmi ar vispārējo HT sastopamības biežumu CI pacientu populācijā. Hemorāģiskās transformācijas attīstība pacientiem ar CI ir

salīdzinoši bieži sastopama. Jāatzīmē, ka HT veidošanās pēc CI bieži ir asimptomātiska parādība, tādēļ arī literatūrā netiek publicēti precīzi dati par tās sastopamības biežumu pēc CI. Pastāv vairāki iemesli, kādēļ nav precīzu datu:

1. HT ne vienmēr ir simptomātiska, tādēļ iespējams ne visos klīniskajos gadījumos tiek diagnosticēta. HT attīstība biežāk ir vērojama pacientiem 24–36 stundas pēc trombolīzes terapijas.
2. HT sastopamības biežums ir atkarīgs no laika, kad ir veikts radioloģisks izmeklējums, izmeklējuma veida, kā arī no antikoagulantu, antiagregantu lietošanas anamnēzē. (94)

Hornings (*Horning*) ar līdzautoriem, analizējot klīniskos un radioloģiskos pētījuma datus, apraksta, ka hemorāģiskā transformācija novērojama 43% pacientu ar cerebrālu infarktu. (56) Atkārtojot DT izmeklējumu, 17% pacientu HT konstatēja pirmajā nedēļā pēc CI, otrajā nedēļā – 23% un trešajā nedēļā – 3%. Hemorāģiskas transformācijas iemesls 95% šo pacientu (*post mortem* datu analizē) bija kardioembolija. (32; 77) Citos pētījumos Leonards (*Leonard*) ar līdzautoriem 20 % gadījumu apraksta hemorāģisko transformāciju pirmajās 48 stundās pēc kardioemboliska cerebrāla infarkta. Savukārt pētījumā, kurā izmantoja angiogrāfijas datus Jamaguči (*Yamaguchi*) ar līdzautoriem hemorāģisko transformāciju novēroja 37,5 % gadījumu. (143)

Pēc mūsu pētījuma datiem, var secināt, ka, nosakot S100 proteīna līmeni, jau agrīni ir iespējams prognozēt CI plašumu un hemorāģiskas imbibīcijas pievienošanos.

Mūsu pētījumā intravenozo trombolītisko terapiju ar rt-PA (IVT) pielietoja 14,6% pacientu (n = 49), kas ir augstāks rādītājs par 2010. gadā klīnikā novēroto (11,5%), ko varētu izskaidrot ar pētījumam specifiskās reprezentatīvās grupas atlasī.

Efektīvās trombolīzes pacientu grupā S100 proteīna līmenis bija statistiski ticami zemāks nekā neefektīvās trombolīzes pacientu grupā, t.i., grupā, kurā attīstījās hemorāģiskās komplikācijas. Savukārt NSE līmenis šajās grupās būtiski neatšķīrās. Literatūrā nav analizēta NSE līmeņa saistība ar IVT un komplikāciju attīstību pēc tās, tādēļ nav datu, ar ko salīdzināt pētījuma rezultātus.

Iegūtie rezultāti demonstrē S100 proteīna līmeņa saistību ar HT attīstības risku pacientiem pēc trombolīzes, kas parāda hematoencefaliskās barjeras bojājuma pastāvēšanas nozīmi cerebrālas išēmijas agrīnās stadijās, kā arī to, ka S100 proteīns ir HEB disfunkcijas marķieris.

Literatūrā Kanners (*Kanner*) ar līdzautoriem apraksta S100 proteīna koncentrācijas ievērojamu pieaugumu pacientiem ar HEB, pamatojot S100 proteīna saistību, ar HEB bojājuma attīstību agrīnās akūta insulta stadijās, kad notiek *lamina basalis* komponentu degradācija un mikrovaskulatūras bojājums, kam ir būtiska loma hemorāģiskās transformācijas gadījumā pēc trombolītiskās terapijas, uzsverot, ka S100 proteīns ir HEB disfunkcijas marķieris. (67; 85)

HEB nozīme un tās disfunkcijas noteikšana hemorāģiskās transformācijas un posttrombolītisko hemorāģisko komplikāciju attīstībā, pielietojot MRI izmeklējumu, ir aprakstīta vairākos pētījumos. (85; 104)

Rozenbergs (*Rosenberg*) ar līdzautoriem pētījumā ar dzīvniekiem pierādīja endotēlija un hematoencefālās barjeras bojājumu, kas veicināja hemorāģiskās transformācijas attīstību pēc trombolītiskās terapijas. (104)

Neimanis–Heflins (*Neumann–Haefelin*) ar līdzautoriem literatūrā aprakstīja pētījumu, kurā pacientiem ar išēmisku CI, veicot MRI, tika apstiprināts agrīns HEB bojājums, un novēroja asociāciju ar posttrombolītiskās hemorāģijas attīstības risku. (94)

Mūsu pētījumā sīkāk tika analizēta arī S100 proteīna līmeņa asociācija ar posttrombolītisko hemorāģisko komplikāciju veidu, parādot S100 proteīna līmeņa atšķirības starp hemorāģisko komplikāciju grupām. Pacientiem ar simptomātisku intracerebrālu hemorāģiju, iestājoties stacionārā, novēroja augstāku S100 proteīna līmeni, salīdzinot pacientu grupu, kurai bija asimptomātiska intracerebrāla hemorāģija, tādejādi klīniskā praksē paaugstinot S100 proteīna prognostisko lietderību posttrombolītisko hemorāģisko komplikāciju attīstībā.

Pēdējos gados mūsu klīnikā cerebrāla infarkta ārstēšanā tiek pielietota trombektomija, kas ir efektīva mehāniska revaskularizācijas terapijas iespēja asinsplūsmas atjaunošanā proksimāli okludētos smadzeņu artēriju segmentos, nodrošinot asinspiegādi potenciāli vēl dzīvotspējīgiem smadzeņu audiem.

Mehānisko revaskularizāciju tehniskās iespējas joprojām tiek pilnveidotas, lai šo metodi varētu pielietot kā izvēles ārstēšanas iespēju akūta CI gadījumā. Pasaulē joprojām notiek pētījumi, kuros tiek pētīti mehānisko ierīču tehniskās iespējas, efektīvākās multimodālās radioloģiskās attēldiagnostikas iespējas okludētā asinsvada verificēšanai, tromba izmēru noteikšanai un smadzeņu išēmiskā kodola un penumbras vizualizācijai. (125) Mehāniskā asinsvadu revaskularizācija augstā komplikāciju attīstības riska dēļ, kas var attīstīties pēc manipulācijas, līdz šim nav iekļauta cerebrāla infarkta ārstēšanas vadlīnijās. Viena no problēmām, kādēļ joprojām ir ierobežots šīs manipulācijas pielietojums klīniskajā praksē, ir saistīta ar pacientu atlasīti. Pareizi izvēlētas indikācijas samazina iespējamo pēcprocedūras komplikāciju attīstības risku. (118; 116) Mūsu pētījumā 68 pacientiem no pētījuma pacientu grupas ar CI veica trombektomiju manipulāciju. Šai pacientu grupai noteica S100 proteīna un NSE līmeni serumā, lai izvērtētu biomarkieru prognostisko lietderību trombektomijas efektivitātes izvērtēšanā.

Pētījuma rezultāti parāda, ka pacientiem ar CI, nosakot S100 proteīna līmeni pirms trombektomijas manipulācijas, ir iespējams prognozēt tās iznākumu. Zemāka S100 proteīna koncentrācija ir saistāma ar labāku funkcionālo iznākumu pēc trombektomijas. Novērtējot pacientiem NSE līmeņa prognostisko lietderību, netika iegūta statistiski nozīmīga atšķirība starp pozitīvās un negatīvās dinamikas pacientu

grupām. Literatūrā līdz šim nav demonstrēti šādi pētījumu dati, ar kuriem varētu salīdzināt iegūtos darba rezultātus.

Promocijas darba pētījumā NSE prognostisko lietderību saistībā ar cerebrālu infarktu nenovēroja. Pētījumā novēroto asociācijas trūkumu varētu izskaidrot ar pētījuma metodoloģijas īpatnībām – pētījuma paraugu iegūšanas laiku –, kas, iespējams, ietekmēja NSE mediānas vērtību.

Pētījuma mērķis bija identificēt marķierus, kas būtu prognostiski lietderīgi akūtas smadzeņu išēmijas gadījumā, lai varētu izdarīt secinājumus par to pielietošanas lietderību klīniskā praksē tieši CI sākuma fāzē – tādejādi vēlākos laika periodos iegūto pētījuma paraugu analīze nebija šī darba mērķis.

Izvirzītā pētījuma hipotēze, ka S100 proteīns un NSE līmenis korelē ar funkcionālo stāvokli pacientiem ar akūtu cerebrālu infarktu apstiprinājās. Abiem marķieriem izdevās demonstrēt saistību ar pacienta funkcionālā stāvokļa smagumu. Arī pārējās darba hipotēzes, kurās S100 proteīna līmenis korelē ar radioloģisko atradni, trombolītiskās terapijas un trombektomijas efektivitāti un hemorāģisko komplikāciju biežumu, apstiprinājās. Tādejādi, apstiprinot darba hipotēzi, ka S100 proteīns ir pielietojams klīniskajā praksē kā cerebrāla infarkta diagnostisks un prognostisks biomarķieris.

SECINĀJUMI

S100 proteīna un NSE līmenis pacientiem ar cerebrālu infarktu, salīdzinot ar kontrolgrupas pacientiem, ir augstāks, abi marķieri korelē ar pacienta funkcionālo stāvokli.

S100 proteīna līmenis korelē ar cerebrāla infarkta plašumu un var tikt uzskatīts par hemorāģiskās transformācijas veidošanās prognostisko faktoru. NSE līmenis nav saistīts ar cerebrāla infarkta plašumu, kā arī nav prognostiski lietderīgs hemorāģiskās transformācijas riska izvērtēšanā.

Paaugstināts S100 proteīna līmenis korelē ar trombolītiskās un trombektomijas terapiju efektivitāti, hemorāģisko komplikāciju biežumu. NSE līmenis nav saistīts ar trombolītiskās un trombektomijas terapiju efektivitāti un hemorāģisko komplikāciju biežumu.

S100 proteīna līmeņa noteikšanu var rekomendēt kā diagnostisko un prognostisko rādītāju. NSE līmeņa noteikšana nav pietiekoši informatīva, lai to pielietotu klīniskajā praksē.

PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

Ņemot vērā pētnieciskajā darbā iegūtos rezultātus, S100 proteīns ir rekomendējams klīniskajā praksē kā prognostiski lietderīgs biomarkieris akūta cerebrāla infarkta gadījumā. S100 proteīns ir viena no papildu diagnostiskām iespējām cerebrāla infarkta gadījumā, uzlabojot pacientu atlasīšanu specifiskām ārstēšanas metodēm, prognozējot to efektivitāti un mazinot iespējamo komplikāciju attīstības risku.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Abraha H.D., Butterworth R.J., Bath P.M., Wassif W.S., Garthwaite J., Sherwood R.A. Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke. *Chemistry*, 1997; 34 (Pt 5): 546–50.
2. Adams H., Adams R., Del Zoppo G., Goldstein L.B. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: 2005 guidelines update a scientific statement from the stroke council of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2005; 36: 916–923.
3. Adams H.P. Jr, Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 1993; 24: 35–41.
4. Adams H.P. Jr, Del Zoppo G.J., Alberts M.J., Bhatt D.L., Brass L., Furlan A. et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation*, 2007; 115: 478–534.
5. Anand N., Stead L.G. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovascular Disease*, 2005; 20: 213–219.
6. Anderson R.E., Hansson L.O., Nilsson O., Liska J., Settergren G., Vaage J. Increase in serum S100A1-B and S100BB during cardiac surgery arises from extracerebral sources. *Ann Thorac Surgery*, 2001; 71: 1512–1517.
7. Astrup J., Seisjo B.K., Symon L. Thresholds in cerebral ischemia – the ischemic penumbra. *Stroke*, 1981; 12: 723–725.
8. Azami J., Matta B.F. An overview of S-100 β as a clinically useful biomarker of brain tissue damage. *Biomarkers of Disease. An Evidence-Based Approach*, 2008; 40: 406–411.
9. Baron J.C. Mapping the ischemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovascular Disease*, 1999; 9: 193–201 p.
10. Barone F.C., Clark R.K., Price W.J., White R.F., Feuerstein G.Z., Storer B.L., Ohlstein E.H. Neuron-specific enolase increases in cerebral and systemic circulation following focal ischemia. *Brain Research*, 1993; 623: 77– 82.
11. Becker K.J. Inflammation and acute stroke. *Curr. Opin. Neurol.*, 1998; 11: 45–49.
12. Berlis A., Lutsep H., Barnwell S. et al. Mechanical thrombolysis in acute ischemic stroke with endovascular photoacoustic recanalization. *Stroke*, 2004; 35(5): 1112–1116.

13. Berrouschot J., Rother J., Glahn J. et al. Outcome and severe hemorrhagic complications of intravenous thrombolysis with tissue plasminogen activator in very old (>80 years) stroke patients. *Stroke*, 2005; 36: 2421–2425.
14. Biberthaler P., Mussack T., Wiedemann E., Kanz K.G., Koelsch M. et al. Evaluation of S-100b as a specific marker for neuronal damage due to minor head trauma. *World J Surg.*, 2001; 25: 93–97.
15. Bogousslavsky J., Regli F., Van Melle G. Risk factors and concomitants of internal carotid artery occlusion or stenosis. A controlled study of 159 cases. *Arch Neurol*, 1985; 42: 864–867.
16. Brea D., Sobrino T., Blanco M., Cristobo I. et al. Temporal profile and clinical significance of serum neuron-specific enolase and S100 in ischemic and hemorrhagic stroke. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2009; 47(12): 1513–1518.
17. Butterworth R.J., Wassi W.S., Sherwood R.A., Gerges A., Poyser K.H., Garthwaite J. et al. Serum neuron-specific enolase, carnosinase, and their ratio in acute stroke: an enzymatic test for predicting outcome? *Stroke*, 1996; 27: 2064–2068.
18. Buttiger B.W., Mubes S., Glatzer R, Bauer H. Astroglial protein S100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation*, 2001; 103: 2694–2698.
19. Büttner T., Weyers S., Postert T. et al. S-100 Protein: Serum Marker of Focal Brain Damage After Ischemic Territorial MCA Infarction. *Stroke*, 1997; 28: 1961–1965.
20. Challa V. Atherosclerosis of the Cervicocranial arteries. In Toole JF (ed) *Cerebrovascular disorders*. 5th edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 1999, p. 112–117.
21. Dauberschmidt R., Marangos P.J., Zinsmeyer J., Bender V., Klages G., Gross J. Severe head trauma and the changes of concentration of neuron-specific enolase in plasma and in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta*, 1983; 131: 165–170.
22. De Graba T.J. The role of inflammation after acute stroke, utility of pursuing anti-adhesion molecule therapy. *Neurology*, 1998; 51 (Suppl 3): 62–68.
23. Del Zoppo G.J., von Kummer R., Hamann G.F. Ischaemic damage of brain microvessels: inherent risks for thrombolytic treatment in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998; 65: 1–9.
24. Dijkhuizen R.M., Asahi M., Wu O., Rosen B.R., Lo E.H. Rapid breakdown of microvascular barriers and subsequent hemorrhagic transformation after delayed recombinant tissue plasminogen activator treatment in a rat embolic stroke model. *Stroke*, 2002; 33: 2100–2104.
25. Donato R. RAGE: a single receptor for several ligands and different cellular responses: the case of certain S100 protein. *Curr. Mol. Med.*, 2007; 7(8): 711–724.

26. Elex M., Baron E.K., Goldenberg S., Blumenthal H.T. An autopsy study of cerebrovascular accident in diabetes mellitus. *Circulation*, 1962; 25: 663–673.
27. Emsley H.C.A., Tyrrell P.J. Inflammation and infection in clinical stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.*, 2002; 22: 1399–1419.
28. Engelter S.T., Bonati L.H., Lyrer P.A. Intravenous thrombolysis in stroke patients of $\geq$ 80 versus $<$ 80 years of age--a systematic review across cohort studies. , 2006 Nov; 35(6): 572–580.
29. Fagan S.C., Garcia J.H. Reperfusion hemorrhage after middle cerebral artery occlusion in the rat. *Neurology*, 1996; 46: A195.
30. Falk E. Why do plaques rupture? *Circulation*, 1992; 86: 30–42.
31. Fassbender K., Schmidt R., Schreiner A., Fatar M., Mühlhauser F., Daffertshofer M., Hennerici M. Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke. *J Neurol Sci.*, 1997; 148: 101–105.
32. Fisher C.M., Adams R.D. Observations on brain embolism with special reference to the mechanism of haemorrhagic infarction. *J Neuropath Exp Neurol.*, 1951; 10: 92–93.
33. Foerch C., Michael T. Elevated Serum S100B Levels Indicate a Higher Risk of Hemorrhagic Transformation After Thrombolytic Therapy in Acute Stroke. *Stroke*, 2007; 38: 2491–2495.
34. Foerch C., Singer O.C., Neumann-Haefelin T., du Mesnil de Rochemont R., Steinmetz H., Sitzer M. Evaluation of serum S100B as a surrogate marker for long-term outcome and infarct volume in acute middle cerebral artery infarction. *Arch. Neurol.*, 2005; 62: 1130–1134.
35. Fritz G., Botelho H.M., Morozova-Roche L.A., Gomes C.M. Natural and amyloid self-assembly of S100 proteins: structural basis of functional diversity. *FEBS Journal*, 2010; 277: 4578–4590.
36. Furlan A., Higashida R., Wechsler L. et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA*, 1999; 282 (21): 2003–2011.
37. Fuster V., Stein B., Amboose J.A. et al. Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis: evolving concepts. *Circulation*, 1990; 82 (supp II): 47–59.
38. Garcia J.H., Anderson M.L. Circulatory disorders and their effects on the brain. In Davis R.L., Robertson D.M. (eds): *Textbook of Neuropathology*, 3rd edition. Williams & Wilkins, Baltimore, 1997, p. 715–822.
39. Garcia J.H., Ho Khang-Loon, Pantoni L. Pathology in Barnett, Henry J.M., Mohr J.P., Stein B.M., Yatsu F.M. (eds), *Stroke Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Third edition, Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 1998, p. 110–111.

40. Garcia J.H., Liu K., Yoshida Y. et al. Brain microvessels: factors altering their patency after the occlusion of a middle cerebral artery (Wistar rat). *Am J Pathol.*, 1994; 145: 728–740.
41. Glaglov S., Zarins C.B. What are the determinants of plaque instability and its consequences? *J Vasc Surg.*, 1989; 9: 389–390.
42. Goncalves C.A., Leite M.C., Nardin P. Biological and methodological features of the measurement of S100B, a putative marker of brain injury. *Clin. Biochem.*, 2008; 41: 755–763.
43. Gonzalez R.G., Schaefer P.W., Buonanno F.S., Schwamm L.H., Budzik R.F., Rordorf G. et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology*, 1999; 210: 155–162.
44. Hacke W., Donnan G., Fieschi C., Kaste M. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*, 2004; 363(9411): 768–774.
45. Hademenos G.J., Massoud T.F. Biophysical mechanisms of stroke. *Stroke*, 1997; 28: 2067–2077.
46. Hakim A.M. Ischemic penumbra, the therapeutic window. *Neurology*, 1998; 51(Suppl 3): 44–46.
47. Hamann G.F., Okada Y., del Zoppo G.J. Hemorrhagic transformation and microvascular integrity during focal cerebral ischemia/reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab.*, 1996; 16: 1373–1378.
48. Harold P. Adams. *Principles of Cerebrovascular Disease* 2006; 1:14-17:
49. Hart R.G., Easton J.H. Hemorrhagic infarcts. *Stroke*, 1986; 17: 586–589+++.
50. Hatfield R.H., McKernan R.M. CSF neuron-specific enolase as a quantitative marker of neuronal damage in a rat stroke model. *Brain Research*, 1992; 577: 249–252.
51. Heizmann C.W., Fritz G., Schafer W. S100 proteins in health and disease. *Frontiers in Bioscience*, 2002; 7 ed., May 1: 1356–1368.
52. Heros R. Stroke: early pathophysiology and treatment. *Stroke*, 1994; 25: 1877–1881.
53. Herrmann M., Vos P., Wunderlich M.T., de Bruijn C.H., Lamers K.J. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: a comparative analysis of serum concentrations of protein S-100 β and glial fibrillary acidic protein. *Stroke*, 2000; 31: 2670–2677.
54. Hill M.D., Jackowski G., Bayer N., Lawrence M., Jaeschke R. Biochemical markers in acute ischemic stroke. *CMAJ*, 2000; 162: 1139–1140.
55. Horn M., Seger F., Schlote W. Neuron-specific enolase in gerbil brain and serum after transient cerebral ischemia. *Stroke*, 1995; 26: 290–297.

56. Hornig C.R., Dorndorf W., Angoli A.L. Haemorrhagic cerebral infarction- a prospective study. *Stroke*, 1986; 17: 179–185.
57. Hoge M., Pereira A., Cloud G., *Stroke Medicine*. Oxford Specialist Handbooks in Neurology, 2010 p. 3–6.
58. Huttunen H.J., Kuja-Panula J., Sorci G., Agnietti A.L., Donato R., Rauvala H. Coregulation of neurite outgrowth and cell survival by amphotericin and S100 proteins through receptor for advanced glycation end products (RAGE) activation. *J Biol Chem.*, 2000; 275: 40096–40105.
59. Iedzīvotāju mirstība 2006. –2011.g. uz 100 000 iedzīvotāju. www.spkc.gov.lv/download/910/Mirstiba_2011_v3.docx; 22.10.12.
60. Jaillard A., Cornu C., Durieux A., Moulin T., Boutitie F., Lees K.R., Hommel M. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. The MAST-E study. MAST-E Group. *Stroke*, 1999; 30: 1326–1332.
61. Jasaka M., Yamaguchi T., Shichiri M. Distribution of atherosclerosis and risk factors in atherothrombotic occlusion. *Stroke*, 1993; 24: 206–211.
62. Jauch E., Lindsell C., Broderick J., Fagan S.C., Tilley B.C. Association of Serial Biochemical Markers With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 2006; 37: 2508–2513.
63. John M. Land. Biomarkers of neurodegenerative disorders. *Biomarkers of Disease. An Evidence-Based Approach*. Andrew K. Trull et al, 2002; 38: 391–397.
64. Johnson P. Markers of brain cell damage related to cardiac surgery. *European Meeting on Biomarkers of Organ Damage and Dysfunction*, 2000; April: 56–57.
65. Jones T.H., Morawetz R.B., Crowell R.M. et al. Thresholds of focal ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg.*, 1981; 54: 773–782.
66. Kalafut M.A., Schriger D.L., Saver J.L. et al. Detection of early CT signs of >1/3 middle cerebral artery infarctions: interrater reliability and sensitivity of CT interpretation by physicians involved in acute stroke care. *Stroke*, 2000; 31: 1667–1671.
67. Kanner A.A., Marchi N., Fazio V., Mayberg M.R., Koltz M.T. et al. Serum S100 β : a noninvasive marker of blood-brain barrier function and brain lesions. *Cancer*, 2003; 97: 2806–2813.
68. Kaplan R.C., McGinn A.P., Baird A.E. et al. Inflammation and hemostasis biomarkers for predicting stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative observational study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.*, 2008; 17(6): 344–355.
69. Kawasaki H., Nakayama S., Kretsinger R.H. Classification and evolution of EF-hand proteins. *BioMetals*, 1998; 11: 277–295.
70. Kistler J.P. et al. In Braunwald E, et al (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, McGraw-Hill, 1994, p. 2233. –2252.

71. Kohrmann M., Schellinger P.D. Acute stroke triage to intravenous thrombolysis and other therapies with advanced CT or MR imaging: pro MR imaging. *Radiology*, 2009; 251: 627–633.
72. Koistinaho J., Pasonen S., Yrjänheikki J., Chan P. Spreading depression-induced gene expression is regulated by plasma glucose. *Stroke*, 1999; 30: 114.
73. Kreisel S.H., Bazner H., Hennerici M.G. Pathophysiology of stroke rehabilitation: temporal aspects of neurofunctional recovery. *Cerebrovascular Disease*, 2006; 21: 6–17.
74. Lamerz R. NSE, α -Enolase. In: Thomas L (ed.). *Clinical Laboratory Diagnosis*, 1998, p. 979–981.
75. Larrue V., von Kummer R., del Zoppo G., Bluhmki E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke*, 1997; 28: 957–960.
76. Latour L.L., Kang D.W., Ezzeddine M.A., Chalela J.A., Warach S. Early blood – brain barrier disruption in human focal brain ischemia. *Ann Neurol*, 2004; 56: 468.
77. Leonard A.D., Newburg S. Cardioembolic stroke. *J. Neurosci Nurs*. 1992; 24: 69–76.
78. Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M., Jamison D.T., Murray C.J. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*, 2006; 367: 1747–1757.
79. Lovestone S. Biomarkers in Brain Disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1180: 1–10(2009); 1–32.
80. Lyden P.D., Zivin J.A. Hemorrhagic transformation after cerebral ischemia: Mechanisms and incidence. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.*, 1993; 5: 1–16.
81. Lynch J.R., Laskowitz D.T. Panel of serum markers for rapid diagnosis of acute stroke: response. *Stroke*, 2004; 35: 140–141.
82. Marangos P.J., Schmechel D. E. Neurone specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Annu Rev Neurosci*, 1987; 10: 269–295.
83. Marchi N, Rasmussen P., Kapural M., Fazio V., Kight K., Mayberg M.R., Kanner A., Ayumar B., Albeni B., Cavaglia M., Janigro D. Peripheral markers of brain damage and blood – brain barrier dysfunction. *Restor Neurol Neurosci*, 2003; 21: 109–121.
84. Marchi N., Angelov., Masaryk T. et al. Seizure-promoting effect of blood-brain barrier disruption. *Epilepsia*, 2007; 48 (4): 732–42.
85. Marchi N., Cavaglia M., Fazio V., Bhudia S., Hallene K., Janigro D. Peripheral markers of blood – brain barrier damage. *Clin Chim Acta*, 2004; 342: 1–12.

86. Marcovina S.M., Crea F., Davignon J. et al. Biochemical and bioimaging markers for risk assessment and diagnosis in major cardiovascular diseases: a road to integration of complementary diagnostic tools. *J Intern. Med.*, 2007; 261: 214–34.
87. Marenholz I., Heizmann C.W., Fritz G. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature). *Biochem Biophys Res Commun.*, 2004; 322: 1111–1122.
88. Miglane E., Eniņa G., Tilgale B. Risk factors and some clinical factors in various subtypes of cerebral infarction. *Atherosclerosis Supplements*, 2004; 5/4: 35.
89. Missler U., Wiesmann M., Friedrich C., Kaps M. S100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke*, 1997; 28: 1956–1960.
90. Mohammed M.Q., Abraha H.D., Sherwood R.A., MacRae K., Retsas S. Serum S100 β protein as a marker of disease activity in patients with malignant melanoma. *Med Oncol.*, 2001; 18: 109–120.
91. Moore B.W. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1965; 19: 739–744.
92. Murray C.J.L., Lopez A.D. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global burden of disease study. *Lancet*, 1997; 349: 1436–1442.
93. Nacken W., Mooren F.C., Manitz M.P., Bond G., Sorg C., Kerkhoff C. S100A9 deficiency alters adenosine-5'-triphosphate induced calcium signalling but does not generally interfere with calcium and zinc homeostasis in murine neutrophils. *Int J Biochem Cell Biol.*, 2005; 37: 1241–1253.
94. Neumann-Haefelin C., Brinker G., Uhlenkuken U., Pillekamp F., Hossmann K.A., Hoehn M. Prediction of hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy of clot embolism: an MRI investigation in rat brain. *Stroke*, 2002; 33: 1392–1398.
95. Pandey A., Saxena K., Verma M., Bharosay A. Correlative study between neuron-specific enolase and blood sugar level in ischemic stroke patients. *J Neurosci Rural Pract.*, 2011; 2: 50–54.
96. Patel S.C., Levine S.R., Tilley B.C. et al. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA*, 2001; 286: 2830–2838.
97. Pham N., Fazio V., Cucullo L., Teng Q., Biberthaler P. et al. (2010) Extracranial Sources of S100B Do Not Affect Serum Levels. *PLoS ONE* 5(9): e12691. doi:10.1371/journal.pone.0012691
98. Pullicino P.M. Pathogenesis of lacunar infarcts and small deep infarcts. *Adv Neurol.*, 1993; 62: 125–140.
99. Pulsinelli W.A. The ischemic penumbra in stroke. *Sci Med.*, 1995; 1: 16–25.

100. Reiber H. Proteins in cerebrospinal fluid and blood: barriers, CSF flow rate and source-related dynamics. *Restor Neurol Neurosci*, 2003; 21: 79–96.
101. Reynolds M.A., Kirchick H.J., Dahlen J.R. et al. Early biomarkers of stroke. *Clin Chem.*, 2003; 49: 1733–1739.
102. Ringelstein E.B. Ultrafast magnetic resonance imaging protocols in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005; 76: 905.
103. Ringleb P.A., Schwark Ch., Köhrmann M., Külkens S. et al. Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke in octogenarians: selection by magnetic resonance imaging improves safety but does not improve outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007; 78: 690–693.
104. Rosenberg G.A., Estrada E.Y., Dencoff J.E. Matrix metalloproteinases and TIMPs are associated with blood– brain barrier opening after reperfusion in rat brain. *Stroke*, 1998; 29: 2189–2195.
105. Rothman S.M., Olney JW Excitotoxicity and the NMDA receptors. *Trends Neurosci*, 1987; 10: 299–302.
106. Roumen-Klappe E.M., den Heijer M. Inflammatory response in the acute phase of deep vein thrombosis. *J Vasc. Surg.*, 2002; 35: 701–706.
107. Sarti C., Rastenyte D., Cepaitis Z., Tuomilehto J. International trends in mortality from Stroke, 1968–1994. 2000; 31: 1588–1160.
108. Schaarschmidt H., Prange H.W., Reiber H. Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases *Stroke*, 1994; 25 (3): 558–565.
109. Schaefer P.W., Grant P.E., Gonzalez R.G. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology*, 2000; 217: 331–345.
110. Schmechel D., Marangos P.J., Zis A.P., Brightman M., Goodwin F.K. Brain endolases as specific markers of neuronal and glial cells. *Science (Wash DC)*, 1978; 199: 313–315.
111. Scott J.F., Robinson G.M., French J.M., O’Connell J.E., Alberti K.G.M.M., Gray C.S. Prevalence of admission hyperglycemia across clinical subtypes of acute stroke. *Lancet*, 1999; 353: 376–377.
112. Shiraishi N., Nishikimi M. Suppression of copper-induced cellular damage by copper sequestration with S100b protein. *Arch Biochem Biophys*, 1998; 357: 225–230.
113. Siesjö B.K. Cell damage in the brain: a speculative synthesis. *J Cereb Blood Flow Metab.*, 1981; 1: 115–185.
114. Silvestri A., Vitale C., Ferretti F. et al. Plasma levels of inflammatory C-reactive protein and interleukin-6 predict outcome in elderly patients with stroke. *J Am Geriatr Soc.*, 2004; 52: 1586–1615.
115. Smith C.J., Emsley H.C., Gavin C.M. et al. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke

- correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome. *BMC Neurol.*, 2004; 4:2. doi:10.1186/1471-2377-4-2.
116. Smith W.S., Sung G., Starkman S. Safety and Efficacy of Mechanical Embolectomy in Acute Ischemic Stroke : Results of the MERCI trial. *Stroke*, 2005; 36: 1432–1438.
 117. Steiner J., Bernstein H.G., Biela H., Berndt A., Brisch R., Mawrin C. et al. Evidence for a wide extraastrocytic distribution of S100B in human brain. *BMC Neurosci*, 2007; 8: 2.
 118. Steven K. Feske, Thrombolytic Therapy of Acute Stroke. *Circulation*, 2012; 125: 2662–2666.
 119. Stevens H., Jakobs C., de Jager A.E., Cunningham R.T., Korf J. Neuronespecific enolase and N-acetyl-aspartate as potential peripheral markers of ischaemic stroke. *Eur J Clin Invest.*, 1999; 29: 6–11.
 120. Sunnerhagen K.S., Herlitz J., Blomstrand C., Rosengren L. Serum levels of the brain-derived proteins s-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest. *Resuscitation*, 2001; 49: 183–191.
 121. Takayasu M., Shibuya M., Kanamori M. et al. S-100 protein and calmodulin levels in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.*, 1985; 63(3): 417–420.
 122. Tan J.C., Dillon W.P., Liu S., Adler F., Smith W.S., Wintermark M. Systematic comparison of perfusion-CT and CT-angiography in acute stroke patients. *Ann Neurol.*, 2007; 61: 533–543.
 123. Thanvi B.R., Treadwell S., Robinson T. Haemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke following thrombolysis therapy: classification, pathogenesis and risk factors. *Postgrad Med J*, 2008; 84: 361–367.
 124. Thiruma V., Arumugam E. O., Mattson M. P. Basis of Ionic Dysregulation in Cerebral Ischemia. *New strategies in stroke intervention*. Ed. Lucio Annunziato, 2009; 1: 3-10
 125. Tiesong S., Dileep R. Yavagal, Application of acute stroke imaging. Selecting patients for revascularization therapy. *Neurology*, 2012; 13: 86–94.
 126. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.*, 1995; 333: 1581–1587.
 127. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke*, 1997; 28: 2109–2118.
 128. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke*, 1997; 28(11): 2119–2125.

129. Toni D., Fiorelli M., Bastianello S. et al. Hemorrhagic transformation of brain infarct: predictability in the first five hours from stroke onset and influence on clinical outcome. *Neurology*, 1996; 46: 341–345.
130. Tuman H., Otto M., Gefeller O., Wiltfang J., Herrendorf G., Mogge S., Steinhoff B.J. Kinetics of serum neuron-specific enolase and prolactin in patients after single epileptic seizures. *Epilepsia*, 1999; 40: 713–718.
131. U-King-Im J.M., Trivedi R.A., Graves M.J., Harkness K., Eales H., Joubert I. et al. Utility of an ultrafast magnetic resonance imaging protocol in recent and semi-recent strokes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005; 76: 1002–1005.
132. Van Engelen B.G.M., Lamers K.J.B., Gabreels F.J.M., Wevers R.A., van Geel W.J.A., Borm G.F. Age-related changes of neuron-specific enolase, S-100 protein, and myelin basic protein concentrations in cerebrospinal fluid. *Clin Chem.*, 1992; 38: 813–816.
133. Wang X., Lo E.H. Triggers and mediators of haemorrhagic transformation in cerebral ischemia. *Mol Neurobiol.*, 2003; 28: 229–244.
134. Warlow C, Sudlow C., Dennis M., Wardlaw J., Sandercock P. Stroke. *Lancet*, 2003; (362) 9391: 1211–1224.
135. Wass C.T., Lanier W.L. Glucose modulation of ischemic brain injury: Review and clinical recommendations. *Mayo Clin Proc.*, 1996; 71: 801–812.
136. Wiesmann M., Missler U., Gottmann D., Gehring S. Plasma S-100b Protein Concentration in Healthy Adults Is Age- and Sex-Independent. *Clinical Chemistry* 44, 1998; 5: 1056–1058.
137. Wildemann B., Oschmann P., Reiber H. *Laboratory Diagnosis in Neurology*, 2010, p. 80.
138. Wise R.J., Bernardi S., Frackowiak R.S., Legg N.J., Jones T. Serial observations on the pathophysiology of acute stroke: the transition from ischaemia to infarction as reflected in regional oxygen extraction. *Brain*, 1983; 106 (Pt 1): 197–222.
139. World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life. WHO, 2002, p. 10–12.
140. Wright N.T., Cannon B.R., Zimmer D.B., Weber D.J. S100A1: structure, function, and therapeutic potential. *Curr Chem Biol.*, 2009; 3: 138–145.
141. Wunderlich M.T., Ebert A.D., Kratz T., Goertler M., Jost S., Herrmann M. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke*, 1999; 30: 1190–1195.
142. Wunderlich M.T., Wallesch C.W., Goertler M. Release of neurobiochemical markers of brain damage is related to the neurovascular status on admission and the site of arterial occlusion in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.*, 2004; 227(1): 49–53.

143. Yamaguchi T., Minematsu K., Choki J.I. et al. Clinical and neuroradiological analysis of thrombotic and embolic cerebral function. *Jap Circ J.*, 1984; 48: 50–58.
144. Yu R., McNeil J.J., O Malley H.M., Davis S.M., Donnan G.A. Risk factors for lacunar infarction syndromes. *Neurology*, 1995; 45: 1483–1487.
145. Zamir M., Silver M.D. Hemorrhagic and microvascular phenomenon within the arterial wall. *Can J Cardiol.*, 1992; 8: 981–984.
146. Zerr I., Bodemer M., Racker S. et al. Cerebrospinal fluid concentration of neuron-specific enolase in diagnosis of Creutzfeld-Jakob disease. *Lancet*, 1995; 345: 1609–1610.
147. Zimmermann-Ivol C.G., Burkhard P.R., Le Floch-Rohr J. et al. Fatty acid binding protein as a serum marker for the early diagnosis of stroke: a pilot study. *Mol Cell Proteomics*, 2004; 3: 66–72.
148. Zivin J.A., Choi D.W. Stroke therapy. *Sci Med.*, 1991; 265: 56–53.

PUBLIKĀCIJU SARAKSTS

Publikācijas par promocijas darba tēmu

1. **Priede Z.**, Ķēniņa V., Miglāne E., Millers A., Pūcīte E., Radziņa M. S-100 proteīns kā cerebrāla infarkta plašuma un iznākuma prognostisks marķieris. RSU zinātnisko rakstu krājums „Zinātniskie raksti: 2010. gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas” Internās medicīnas sadaļā, RSU 2010; 77.–86.
 2. Radziņa M., Krūmiņa G., Kupčs K., Miglāne E., Dzelzīte S., Millers A., **Priede Z.** Multimodāla CT izmeklēšana agrīna insulta diagnostikā un terapijas taktikas plānošanā. RSU zinātnisko rakstu krājums „Zinātniskie raksti: 2010. gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas” Medicīnas bāzes zinātnes sadaļā, RSU 2010; 397.–406.
 3. **Priede Z.**, Ķēniņa V., Pūcīte E., Gudreniece A., Millers A. Neironu specifiskā enolāze (NSE) kā cerebrāla infarkta plašuma un iznākuma prognostisks marķieris. RSU zinātnisko rakstu krājums „Zinātniskie raksti: 2011. gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas” Internās medicīnas sadaļā, RSU 2011; 33.–36.
 4. Ķēniņa V., **Priede Z.**, Kidikas H., Kupčs K., Gudreniece A., Millers A.. Endovascular thrombectomy in treatment of patients with acute ischemic stroke- P.Stradins Clinical University Hospital experience. Acta Chirurgica Latviensis, 2011; (11/2): 56–57.
-

Publikācijas par insulta tēmu

5. Ķēniņa V., Auce P., **Priede Z.**, Millers A., Smeltere E. Homocysteine, Atherothrombosis and Stroke. Neurologijos seminarai 2009;T.13,Nr.3(41) ISSN1392-3064, 139–142.
6. Kenina V., Auce P., **Priede Z.**, Vainsteine L., Irbe I., Millers A., Smeltere E. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor for Stroke: a prospective Study// Riga Stradins University. Collection of Scientific Papers: Research articles in medicine&pharmacy, 2009; Internal Medicine.Surgery. Medical Basic Sciences.- Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2010; 79.–82.
7. Kenina V., **Priede Z.**, Auce P., Suna N., Millers A. Carotid Artery Stenosis Correlation with Hyperhomocysteinemia in Stroke Patient Group: a Prospective Study.Acta Chirurgica Latviensis, 2010 (10/2): 39–41.

8. Ķēniņa V., Auce P., **Priede Z.**, Irbe I., Vanšteina L., Smeltere E., Millers A. Cytomegalovirus chronic infection as a risk factor for stroke: a prospective study. Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B, Vol.64(2010), No.3/4(668/669), 20–30.
9. Ķēniņa V., Auce P., **Priede Z.**, Millers A.. The relationship between chronic seropositivity against Chlamydiae pneumonia and stroke and its subtypes in Latvian population. Medicina (Kaunas) 2011; 47(12): 657–60.

Tēzes un dalība starptautiskajās konferencēs par promocijas darba tēmu

1. **Priede Z.**, Sabelnikova S., Kenina V., Pucite E., Millers A. The association of cerebral biomarkers in acute stroke period with cerebral infarct volume. 15th Congress of the European Federation of Neurological Societies. 2011.
 2. Kidikas H., Kupcs K., Kenina V., **Priede Z.**, Millers A. Endovascular thrombotectomy in treatment of patients with acute ischemic stroke – single center experience. 16th Nordic Congress on Cerebrovascular Diseases. 2011.
 3. **Priede Z.**, Kenina V., Sabelnikova S., Pucite E., Miglane E., Millers A. Association of protein S100β and NSE with Efficient Trombolytic therapy and Higher Risk of Hemorrhagic Transformation After Thrombolytic Therapy in Acute Stroke. XXI. European Stroke Conference. 2012.
-

Tēzes un dalība starptautiskajās konferencēs par insulta tēmu

4. Vainšteina L., Millers A., Smeltere E., Ķēniņa V., **Priede Z.**, Irbe I. Hiperhomocysteinemia as a risk factor of stroke. 6th Baltic Congress of Neurology. 2009.
5. Ķēniņa V., **Priede Z.**, Millers A., Baltgaile G. Association between increased carotid intima-media thickness and cytomegalovirus seropositivity in stroke patients. 15th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. 2010.
6. Ķēniņa V., Auce P., **Priede Z.**, Vainšteina L., Irbe I., Millers A. Hiperhomocysteinemia association with diabetes mellitus and coronary heart disease in the patients' group with stroke. XIX. European Stroke Conference. 2010.

Tēzes un dalība konferencēs Latvijā par promocijas darba tēmu

1. Millers, Miglāne E., Ķēniņa V., **Priede Z.**, Lapinska I. S-100 proteīns un NSE kā cerebrāla infarkta prognostiskie marķieri, to korelācija ar insulta riska faktoriem, išēmiskā bojājuma lielumu un trombolītiskās terapijas efektivitāti. 2009. gada Zinātniskās konferences tēzes RSU 2009; 81.
2. **Priede Z.**, Sabeļņikova S., Ķēniņa V., Millers A.. Cerebrāla infarkta plašuma korelācija ar biomarķieru rādītājiem insulta akūtajā periodā. 2011. gada Zinātniskās konferences tēzes, RSU 2011; 176.
3. **Priede Z.**, Ķēniņa V., Sabeļņikova S., Gudreniece A., Miglāne E., Millers A. S100 proteīna un neironu specifiskās enolāzes asociācija ar trombolītiskās terapijas efektivitāti un hemorāģisku transformāciju pēc trombolītiskās terapijas akūta insulta gadījumā. 2012.gada Zinātniskās konferences tēzes, RSU 2012; 122.

Tēzes un dalība konferencēs Latvijā par insulta tēmu

4. Millers A., Ķēniņa V., **Priede Z.** Homocisteīns un hroniska infekcija kā ateroģenēzi stimulējošie faktori. 2008. gada Zinātniskās konference tēzes, RSU 2008; 132.
5. Millers **A.**, **Priede Z.**, Ķēniņa V. Endarterektomijas un stentēšanas metodes pielietošana karotīdo artēriju revaskularizācijai. Salīdzinošs raksturojums, pielietojot brahiocefālo un intrakraniālo asinsvadu dupleksskenēšanu. 2008. gada Zinātniskās konferences tēzes, RSU, 2008; 221.
6. Ķēniņa V., Auce P., **Priede Z.**, Vainšteine L., Irbe I., Millers A. Lipīdu profila analīze pacientiem ar akūto cerebrālo infarktu un pozitīvām IgG antivielām pret *C.pneumoniae*. 2010. gada Zinātniskās konferences tēzes. RSU, 2010; 199.

Insulta reģistra anketa Nr.

1. Slimnīca _____ 2.Sl. Vēst. Nr. _____

Pacienta vārds, uzvārds _____

3. Pacienta vecums

--	--

4. Dzimums

Vīrietis

1

Sieviete

2

5. Saslimšana ar insultu un hospitalizācija

Iestāšanās datums

--	--	--	--	--	--	--	--

d d m m g g g g

Simptomu rašanās laiks

--	--	--	--	--	--	--	--

d d m m g g g g

Stacionēšanas laiks

--	--	--	--	--	--	--	--

d d m m g g g g

Izrakstīšanās datums

--	--	--	--	--	--	--	--

d d m m g g g g

--	--	--	--

h h min min

--	--	--	--

h h min min

Ārstējies Insulta vienībā

Ārstēšanās laiks dienās

dienas

6. Modificētā Rankina skala pirms insulta

Nav simptomu

Nav nozīmīga nespēja

Neliela nespēja, spēj sevi apkopt

Mērena nespēja, nepieciešama palīdzība, bet staigā pats

Nepieciešama būtiska, ievērojama palīdzība

Smaga nespēja, gulošs, nepieciešama kopšana

0
1
2
3
4
5

7. Medikamentu lietošana pirms insulta

A Antihipertensīvi preparāti

Nelieto

0

AKE Inhibitori

1

Beta blokatori

2

Kalcija kanālu blokatori

3

Sartāni

4

Diurētiķi

5

B Antiaritmiski preparāti

Nelieto

0

Lieto

1

D Antiagreganti

Nelieto

0

Aspirīns

1

Klopidogrels

2

Cits

3

E Antikoagulanti

Nelieto

0

Varfarīns

1

Cits

2

C Hipolipidimizējoši preparāti

Nelieto

0

Statīni

1

Citi

2

F Hipoglikemizējoši preparāti

Nelieto

0

Insulīns

1

Perorālie

2

Nav datu vai tie nav pārlicinoši

8. Riska faktori**A Arteriāla hipertensija**

1

B Ātriju fibrillācija

Pastāvīga

2

Paroksismāla

3

C Koronāra sirds slimība

Akūts MI

4

Vecs MI

5

Stenokardija

6

PTA

7

AKŠ

8

D Hroniska sirds mazspēja

9

E Vārstuļu patoloģija

Protezēta vārstule

10

Aortāla stenoze/regurgitācija

11

Mitrāla stenoze/regurgitācija

12

F Cerebrovaskulāri notikumi

Pārciests insults

13

Pārciesta TIL

14

G Brahiocēfālo aa. patoloģija

Stenoze >50%

15

Stenoze <50%

16

Endarterektomija/stentēšana

H Smēķēšana

17

I Dislipidēmija

18

J Alkohola pārmērīga lietošana

19

K Adipozitāte

20

L Cukura diabēts

21

 gadus

M Hroniskas infekcijas (sinusīti, tonsilīti, dentāla infekcija)

22

O Malignitāte

24

P Vairogdziedzera slimība

25

R Nieru mazspēja

26

S Iekšējās slimības (atrofisks gastrīts, Krona slimība, čūlains kolīts)

27

T Hroniskas iekaisīgas slimības (RA, MS, SLE, psoriāze)

28

U Medikamenti (PEL, statīni, biguanīdi, pretčūlas preparāti)

29

N Cits riska faktors

23

9. Diagnoze

TIL

1

Aterotrombotisks cerebrāls infarkts sakarā ar lielo artēriju aterotrombozi

2

Aterotrombotisks cerebrāls infarkts sakarā ar sīko artēriju slimību

3

Kardioembolisks cerebrāls infarkts

4

Cerebrāls infarkts sakarā ar citu slimību.....

5

Neprecizētas ģenēzes cerebrāls infarkts

6

Spontāna intracerebrāla hematoma, hipertensijas ģenēzes

7

Spontāna intracerebrāla hematoma sakarā ar asinsvadu anomāliju

8

Spontāna intracerebrāla hematoma sakarā ar citu cēloni.....

9

Spontāna subarahnoidāla hemorāģija

10

10. Novērtējums pēc Glāzgovas komas skalas iestājoties

--	--

11. NIHSS rādītājs iestājoties

--	--

12. Novērtējums pēc Modificētās Rankina skalas iestājoties

--

13. SSH novērtējums pēc Hanta Hesa skalas iestājoties

Nav neiroloģisku simptomu un sūdzību

0

Galvassāpes, bet nav fokālu neiroloģisku simptomu

1

Kognitīvi traucējumi un/vai apjukums un/vai kraniālo nn. bojājums

2

Kognitīvi traucējumi, apjukums un fokāla neiroloģiska simptomātika

3

(izņemot kraniālo nn.bojājumu)

Nekontaktējams, ir izteikts neiroloģiskais deficīts

4

Dziļa koma, nav atbildes reakciju

5

14. Hospitalizācijas laikā izdarītie izmeklējumi

CT

1

MR

4

Duplex skenēšana

7

CTA

2

MRA

5

EHO KG TT

8

CT perf

3

DSA

6

EHO KG TE

9

Holtera monitorēšana

10

15. Akūtās patoloģijas lokalizācija (klīniski un/vai radioloģiski)

Dx

--

Sin

--

ACM

1

Puslodē kortikāli

5

Mesencephalon

9

ACA

2

Puslodē subkortik

6

Pons

10

ACP

3

Puslodē lobāri

7

Iegarenās smadzenēs

11

Robežbaseins	4	Smadzenītēs	8	Smadzeņu vēderiņos	12
				Subarahnoidālā telpā	13

16. Attēldiagnostikas (CT, MR) dati par akūto insultu iestājoties

Cerebrāls infarkts

Patoloģiju nekonstatē

Lakunārs

Maģistrāls parciāls

Maģistrāls totāls

Hemorāģiska imbibīcija

0

1

2

3

4

Hemorāģisks insults

ICH <20ml

ICH 20-40ml

ICH >40ml

Subarahnoidāla hemorāģija

Intraventrikulāra hemorāģija

5

6

7

8

9

17. Atkārtoti attēldiagnostikas (CT, MR) dati par akūto insultu

Cerebrāls infarkts

Patoloģiju nekonstatē

Lakunārs

Maģistrāls parciāls

Maģistrāls totāls

Hemorāģiska imbibīcija

0

1

2

3

4

Hemorāģisks insults

<20ml

20-40ml

>40ml

Subarahnoidāla hemorāģija

Intraventrikulāra hemorāģija

5

6

7

8

9

18. Blakus atrade attēldiagnostikā (CT, MR)

Patoloģiju nekonstatē

Pārciesti maģistrāli insulti

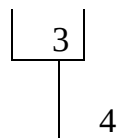
Pārciesti lakunāri insulti

0

1

2

Periventrikulāra leukodistrofija
Neirodeģeneratīv
as slimības



19. Patoloģijas lokalizācija artērijā

IMK _____ mm

Dx

Stabilas pangas ACC/ACI		1
Nestabilas pangas ACC/ACI		3
Stenoze ACC/ACI	%	5
Oklūzija ACC/ACI		7
Pangas AV		9
Stenoze AV	%	11
Oklūzija AV		13
Pangas a.subclavia		15
Stenoze a.subclavia	%	17
Oklūzija A.subclavia		19
Stenoze ACM	%	21
Oklūzija ACM		23
Stenoze ACA	%	25
Oklūzija ACA		27
Stenoze ACP	%	29
Oklūzija ACP		31

(duplex, CTA, MRA, DSA)

Sin

Stabilas pangas ACC/ACI		2
Nestabilas pangas ACC/ACI		4
Stenoze ACC/ACI	%	6
Oklūzija ACC/ACI		8
Pangas AV		10
Stenoze AV	%	12
Oklūzija AV		14
Pangas a.subclavia		16
Stenoze a.subclavia	%	18
Oklūzija A.subclavia		20
Stenoze ACM	%	22
Oklūzija ACM		24
Stenoze ACA	%	26
Oklūzija ACA		28
Stenoze ACP	%	30
Oklūzija ACP		32

Disekcija a.....

Aneirisma a.....

35
36

Stenoze AB

Oklūzija AB

%	33
	34

20. Analīzes

Glikoze mmol/l

Holesterīns kopējais mmol/l

ZBL mmol/l

ABL mmol/l

Triglicerīdi mmol/l

CRO mg/dl

Fibrinogēns g/l

Troponīns I

CK MB masa

21. EHO-KG atrade

KK izsviedes frakcija %

--	--

A Augsts kardioembolijas risks

I/k trombi

Mitrālā sirdskaite

Aortālā sirdskaite

Protezēta vārstule

Kreisā priekškambara dilatācija

KK dilatācija

Trombotisks vai inf. endokardīts

Rets kerdioembolijas avots

B Vidējs kardioembolijas risks

1

Mitrālā gredzena kalcinoze

Foramen ovale apertum

Ātriju starpsienas aneirisma

3 Kreisā kambara aneirisma bez tromba

4 Kreisā ātrija turbulence

5 KK hipokinēzijas/akinēzijas zonas

6 Kompleksa ateroma ascendējošās

7 aortas vai loka proksimālā daļā

8

9

10

11

12

13

(atriāla miksoma, papillāra fibroelastoma)

22. Smagas blakus saslimšanas, insulta hospitālās komplikācijas

Nekonstatē

0

Akūts MI

1

Urīnpūšļa katetra infekcija

7

Dekompensēta HSM

2

IV katetra infekcija

8

Smaga nieru mazspēja

3

Izgulējumi

9

Smags HOPS/BA ar paasinājumu

4

Asiņošana no KZT

10

Hospitāla/mājas pneimonija

5

DVT/PATE

11

Aspirācija

6

Cita hospitāla infekcija

12

23. Ārstēšana

23.1. IV Trombolīze

jā

1

nē

0

A Laiks no simptomu sākuma līdz trombolīzei

min

deva

mg

B Efektivitāte

Efektīva

1

Neefektīva

0

C Komplikācijas

Nav

0

Hemorāģiska imbibīcija

1

Intracerebrāla hematoma

2

Cita

3

Nāve

4

23.2. IA Trombolīze

jā nē

Preparāts

A Laiks no simptomu sākuma līdz trombolīzei

--	--	--

min

B Efektivitāte

Efektīva

1

Neefektīva

0

C Komplikācijas

Nav

0

Hemorāģiska imbibīcija

1

Intracerebrāla hematoma

2

Cita

3

Nāve

4

23.3. Operatīva terapija

--	--

dienā

jā nē

Laiks no simptomu sākuma līdz trombektomijai (hh:mm):

--	--	--	--

h h min min

Trombektomija

a.carotis interna ekstrakraniāli

1

a.carotis interna intrakraniāli

2

a.cerebri media M₁

3

a.basilaris

4

Stentēšana a.

1

Endarterektomija a.

2

Ventrikulostomija
Hemikraniektomija
Mugurējās galvaskausa bedres dekompresija
Hematomas evakuācija
Aneirismas koilēšana
Direkta aneirismas klipēšana

3
4
5
6
7
8

23.4. Medikamentoza terapija

A Antihipertensīvi preparāti

Nesaņēma	0
AKE Inhibitori	1
Beta blokatori	2
Kalcija kanālu blokatori	3
Sartāni	4
Diurētiķi	5

B Antiaritmiski preparāti

Nesaņēma	0
	1

C Hipolipidimizējoši preparāti

Nesaņēma	0
Statīni	1
Citi	2

G Dehidratējoša terapija

Jā	1
----	---

D Antiagreganti

Nesaņēma	0
Aspirīns	1
Klopidogrels	2
Cits	3

Bolus deva 300mg			
Ar		Bez	
Ar		Bez	

E Antikoagulanti

Nesaņēma	0
Varfarīns	1
Mazmolek heparīns	2
Heparīns	3

F Hipoglikemizējoši preparāti

Nesaņēma	0
Insulīns	1
Perorālie	2

Nesaņēma

0
1

 Mannitol

--	--

 %

--	--	--

 ml/d

--	--

 dienas

24. Novērtējums pēc Modificētās Rankina skala izrakstoties

Nav simptomu

Nav nozīmīga nespēja

Neliela nespēja, spēj sevi apkopt

Mērena nespēja, nepieciešama palīdzība, bet staigā pats

Nepieciešama būtiska, ievērojama palīdzība

Smaga nespēja, gulošs, nepieciešama kopšana

Exitus letalis

0
1
2
3
4
5
6

25. NIHSS rādītājs izrakstoties

--

26. Piezīmes

27. Pacients izrakstījies

Uz mājām

Uz rehabilitācijas iestādi

Uz sociālas aprūpes/maksas

aprūpes iestādi

Uz Latvijas Jūras Medicīnas centru

Uz Liepājas stacionāru

Uz Valmieras stacionāru

Uz Gaiļezera stacionāru

Uz Stradiņu stacionāru

Exitus letalis

Ārsta vārds, uzvārds
