

Hladiny neurón-špecifickej enolázy pri ložiskovej ischémii mozgu

Ondrkalová M., Kalnovičová T., Štofko J., Traubner P., Turčáni P.

Neurologická klinika FN a LF Univerzity Komenského v Bratislave

SÚHRN

Mozgová ischémia iniciuje sériu biochemických reakcií, ktoré priamo alebo nepriamo indukujú procesy, ktoré poškodujú množstvo celulórných a subcelulórných štruktúr. Neurón-špecifická enoláza (NSE) sa považuje za spoľahlivý marker neuronálneho poškodenia. V tejto súvislosti sme hodnotili hladiny NSE v sére a cerebrospinálnom likvore (CSL) u pacientov s ložiskovou ischémiou mozgu a inými neurologickými ochoreniami za účelom kvantifikovať koncentračné zmeny tohto proteínu pri rozmanitých typoch poškodenia nervového systému.

Kontrolná skupina, ktorá pozostávala zo 17 subjektov, mala hladiny NSE v CSL $3,22 \pm 1,34 \mu\text{g/l}$ a v sére $8,1 \pm 2,35 \mu\text{g/l}$. Zvýšené likvorové ($> 6 \mu\text{g/l}$), resp. sérové ($> 16 \mu\text{g/l}$) koncentrácie NSE boli zistené u pacientov po ložiskovej ischémii mozgu (19/26 CSL a 19/26 sér), pri tumoroch CNS (14/16 CSL a 14/16 sér) a tiež pri epilepsii (4/24 CSL a 2/24 sér), migréne/cefalea (1/24 CSL a 0/24 sér) a lumboischialgickom syndróme (7/56 CSL a 9/56 sér). Prezentované výsledky naznačujú, že neurón-špecifická enoláza je nešpecifický parameter vhodný pre skrining rozmanitých patologických procesov prebiehajúcich v centrálnom nervovom systéme.

Kľúčové slová: ložisková ischémia mozgu, neurón-špecifická enoláza, NSE, cerebrospinálny likvor, sérum.

SUMMARY

Ondrkalová M., Kalnovičová T., Štofko J., Traubner P., Turčáni P.: Levels of neuron-specific enolase in focal brain ischaemia

Brain ischaemia initiates series of biochemical reactions that directly or indirectly can trigger processes leading to damage of numerous cellular and subcellular structures. Neuron-specific enolase (NSE) is reported as a reliable marker of neuronal tissue damage. In this study we evaluated NSE levels in cerebrospinal fluid (CSF) and serum from the patients with focal cerebral ischemia and with different neurological disorders in order to study possible differences in the protein concentrations.

In the control group (N = 17) the mean NSE value (\pm SD) in CSF was $3.22 (\pm 1.34) \mu\text{g/l}$ and in serum $8.1 (\pm 2.35) \mu\text{g/l}$. Increased NSE values in CSF ($> 6 \mu\text{g/l}$) and in serum ($> 12 \mu\text{g/l}$) were found in the following neurological diseases: focal cerebral ischemia (19/26 CSL and 19/26 serum), tumors of CNS (14/16 CSL and 14/16 serum), epilepsy (4/24 CSL and 2/24 serum), migraine/cephalea (1/24 CSL and 0/24 serum) and lumboischialgic syndrome (7/56 CSL and 9/56 serum). The presented results suggest that NSE assay can be regarded as an unspecific screening parameter for organic CNS pathology.

Key words: focal cerebral ischemia, neuron-specific enolase, NSE, cerebrospinal fluid, serum.

Úvod

Mozgová ischémia iniciuje sériu biochemických reakcií, ktoré môžu priamo alebo nepriamo indukovať a prolongovať procesy, ktoré poškodujú mnohé celulórne a subcelulórne štruktúry. Ischemické neuronálne poškodenie vo väčšine prípadov prechádza do sekundárneho poškodenia. Z tohto dôvodu je veľmi dôležité poznať stupeň poškodenia mozgového tkaniva, zachytiť hlavne včasnú periódu mozgovej ischémie a podať adekvátnu terapiu.

V poslednom období sa vyvinulo mnoho techník na hodnotenie neurologického deficitu pacientov s mozgovou ischémiou a tiež predikcie uzdravenia po aplikácii terapie. Moderné neurorádiologické techniky, ako je CT a NMR, sú vhodné na identifikáciu lokality a rozsahu ischemickej lézie, ale v relatívne neskoršej perióde, keď sú lézie už takmer vytvorené. Vo včasnej perióde po nástupe ischemického infarktu je ťažko klinicky hodnotiť a rozlíšiť zmeny reverzibilné od ireverzibilných. Na jasnú diferenciáciu týchto zmien je potrebné kontinuálne klinické pozorovanie. K sledovaniu priebehu a prognózy ochorenia, ale aj adekvátneho te-

rapeutického prístupu môže významne prispieť stanovenie niektorých likvorových, resp. sérových solubilných markerov neuronálneho poškodenia, najmä vo včasnej ischemickej perióde [18].

V mozgu sa nachádza množstvo mozgovo-špecifických proteínov, ktoré sú charakteristické pre určité bunkové typy. S-100 a GFA proteíny sú charakteristické pre astrocyty, MBP, MAG a PLP proteíny pre oligodendroglu a neurón-špecifická enoláza (NSE) pre neuróny [1, 5, 16, 17, 18]. Ak je mozog poškodený, tieto proteíny sa uvoľňujú do extracelulárneho priestoru a následne do cerebrospinálneho likvoru. Stanovenie hladín mozgovo-špecifických proteínov v likvore a sére môže pomôcť identifikovať, ktoré bunkové štruktúry sú poškodené. Ideálny marker poškodenia by mal spĺňať určité požiadavky. Mal by byť lokalizovaný intracelulárne, byť prítomný vo vysokej koncentrácii v mozgovom tkanive a mal by byť ľahko detegovateľný. Takýmto markerom pre neuronálne tkanivové poškodenie je neurón-špecifická enoláza.

V prezentovanej práci sme sa zamerali na analýzu koncentračných zmien neurón-špecifickej enolázy v sére a v cerebrospinálnom likvore u pacientov

s ložiskovou ischémiou mozgu a s inými neurologickými chorobami (migréna/cefalea, lumboischialgický syndróm, epilepsia, tumory CNS), s cieľom posúdiť klinické využitie tohto biochemického parametra.

Materiál a metódy

Analyzovaný súbor pozostával zo 165 pacientov, z ktorých kontrolnú skupinu tvorilo 17 pacientov s vertebrogénnymi ochoreniami, ktorí mali základné likvorové parametre (celkové bielkoviny, albumín, glukóza, chloridy, elementy, DL- index) v rámci fyziologickej normy, bez závažných celkových ochorení. Priemerný vek tejto skupiny bol $37,5 \pm 10$ rokov. Demografické údaje analyzovaného súboru sú uvedené v tabuľke 1. Vzorky séra a cerebrospinálneho likvoru boli odobraté v tom istom čase. U všetkých pacientov bol likvor odobratý lumbálnou punkciou.

Analyzovaný súbor pacientov bol hospitalizovaný na I. neurologickej klinike Fakultnej nemocnice v Bratislave v rokoch 1993–2000.

Table 1. Characterization of patients

Diagnosis	Number of patients (women, men)	Age (years)
Controls	N = 17, w = 8, M = 9	37.5 ± 10
Focal cerebral ischemia (LIM)	N = 26, w = 11, M = 15	61.4 ± 12.5
Lumboischialgic syndrome (LIS)	N = 57, w = 24, M = 34	44.5 ± 10.2
Migraine/cephalea (CEPHA)	N = 24, w = 9, M = 15	40.4 ± 13.4
Tumors of CNS (Tu CNS)	N = 17, w = 9, M = 8	52.7 ± 16.2
Epilepsy (EPI)	n = 24, w = 9, M = 15	36.9 ± 10.7

Hladiny neurón-špecifickej enolázy (NSE) v sére a v CSL (tab. 2) sme stanovili pomocou enzýmového imunologického testu ENZYMN-TEST NSE (Boehringer Mannheim). Tento test pri kvantitatívnom určení NSE *in vitro* využíva monoklonálne myšie anti-NSE protilátky E 17 a E 21, ktoré sú špecifické pre gamma – podjednotku enolázy.

Table 2. Cerebrospinal fluid (CSF) and serum neuron-specific enolase (NSE) concentrations in controls

NSE - serum (µg/l)	NSE-CSF (µg/l)	Citation
8.7 ± 3.9 (N = 109)	17.3 ± 4.6 (N = 109)	Casmiro et al., 2005
4.48 ± 0.89 (N = 16)	2.84 ± 0.5 (N = 16)	Selakovic et al., 2005
6.6 ± 1.8 (N = 40)		Schaf et al., 2005
	7.14 ± 1.9 (N = 189)	Beelen et al., 1993
	10.8 ± 4.5 (N = 24)	Jacobi and Reiber, 1988
	4.5 ± 1.2 (N = 18)	Mokuno et al. 1983
8.1 ± 2.3 (N = 17)	3.2 ± 1.34 (N = 17)	Ondrkalová et al. 2006

Výsledky sú prezentované ako aritmetický priemer ± SD a sú spracované štandardnými štatistickými postupmi (Kolmogorovov-Smirnovov test, t-test).

Výsledky

V tabuľke 2 sú porovnávané hladiny neurón-špecifickej enolázy (NSE) v sére a cerebrospinálnom likvore (CSL) kontrolných subjektov od rôznych autorov. V porovnaní s inými autormi sú hladiny NSE v CSL v našej kontrolnej skupine nižšie a sú porovnateľné s hodnotami publikovanými Selakovicom et al. [28].

U pacientov s ložiskovou ischémiou mozgu (LIM) sme v porovnaní s kontrolným súborom zaznamenali signifikantne zvýšené likvorové ($p < 0,00001$) aj sérové hladiny ($p < 0,00001$) neurón-špecifickej enolázy (tab. 3). Z 26 analyzovaných LIM pacientov malo 19 pacientov likvorové koncentrácie vyššie ako 6 µg/l, a v sére viac ako 16 µg/l NSE.

Table 3. CSF and serum levels of neuron-specific enolase (NSE) in controls and in patients with neurological diseases (Q = CSL/serum)

Diagnosis	NSE-CSF (µg/l)	NSE-s (µg/l)	Q NSE
Controls (N = 17)	3.22 ± 1.34	8.1 ± 2.35	0.41 ± 0.19
LIM (N = 26)	7.65 ± 3.0****	19.2 ± 3.8****	0.40 ± 0.11
LIS (n = 57)	3.65 ± 1.8	12.2 ± 4.3 **	0.34 ± 0.22
CEPHA (N = 24)	2.97 ± 1.1	8.7 ± 2.36	0.36 ± 0.17
Tu CNS (N = 17)	14.6 ± 6.5****	22.6 ± 7.4****	0.42 ± 0.13
EPI (N = 24)	4.1 ± 2.4	9.8 ± 2.4***	0.48 ± 0.18*

Results compared to controls are significant (*P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001, ****P < 0.0001, *****P < 0.00001)

Pacienti s nádorovým ochorením CNS (13 pacientov s primárnym tumorom mozgu, 4 pacienti s metastazujúcim tumorom do CNS) mali v porovnaní s kontrolným súborom takmer 5-násobne signifikantne vyššie likvorové koncentrácie NSE ($14,6 \pm 6,5$ µg/l, $p < 0,00001$) a asi 2,5-krát signifikantne vyššie koncentrácie NSE v sére ($22,6 \pm 7,4$ µg/l, $p < 0,0001$). 87,5 % pacientov (14/16) malo koncentrácie v likvore vyššie ako 6 µg/l a v sére viac ako 16 µg/l.

Pri metastazujúcich tumoroch do CNS sa v CSF vyskytovali nižšie koncentrácie NSE ($10,5 \pm 7,9$; $n = 4$) ako pri primárných tumoroch mozgu ($17,1 \pm 6,0$ µg/l; $n = 13$).

Signifikantne zvýšené sérové hladiny NSE sme zaznamenali aj u pacientov s epilepsiou (4/24 < 12 µg/l NSE) a LIS (20/56 < 12 µg/l NSE), bez významných zmien v koncentráciách NSE v CSL (tab. 3). U pacientov s epilepsiou sme zistili zvýšené likvorové koncentračné hladiny NSE (> 6 µg/l) u 4 z 24 analyzovaných pacientov a v skupine LIS u 7 z 56 analyzovaných pacientov.

Diskusia

Pri diagnostike ochorení sú najčastejšími otázkami: či ochorenie zahŕňa CNS, kde je lokalizované a čo je jeho patologickou podstatou. Enzým neurón-špecifická enoláza (NSE) patrí medzi markery neuronálneho poškodenia, ktoré sa vyskytuje v patogenéze mnohých neurologických ochorení. V tejto súvislosti nás zaujímalo, ako sa mení hladina tohto markera v likvore a v sére pri ložiskovej ischémii mozgu (LIM), pri ochorení, ktoré je spojené s poškodením nervového tkaniva, v porovnaní s neurologickými ochoreniami s miernym, alebo takmer žiadnym poškodením nervového tkaniva (epilepsia, migréna/cefalea, lumboischialgický syndróm) a v situácii spojenej so zvýšenou tvorbou NSE (tumory CNS).

Enoláza (EC 4.2.1.11) je enzým glykolýzy, ktorý katalyzuje dehydratačnú reakciu 2-fosfoglycerátu. Je špecifický pre fosfoglycerát a fosfoenolpyruvát. Existuje v izoformách alfa, beta a gama, pričom gama je fylogeneticky najmladšou izoformou stavovcov [23]. NSE (gama/gama) je intracelulárny proteín, ktorý sa nachádza hlavne v cytoplazme neurónov a v iných bunkách neuroektodermálneho pôvodu (neuroendokrinné žľazy, APUD bunky). Relatívne nízke koncentrácie NSE boli identifikované aj v erytrocytoch, krvných doštičkách, plazmatických bunkách, lymfocytoch a tiež v stene kapilár a v myoepiteliálnych bunkách [8, 14, 19, 27]. Existenciou týchto nie-neuronálnych zdrojov NSE sa vysvetľuje prítomnosť NSE v krvi za fyziologických podmienok. NSE sa po tkanivovom poškodení pomerne ľahko uvoľňuje do CSF a krvi s biologickým polčasom života 48 hodín [11, 13, 20]. Tvoria asi 1,5 % celkovej hmotnosti proteínov v mozgu [24].

Úloha NSE v CNS nie je ešte úplne jasná. Niektoré experimentálne štúdie poukazujú na jej neuroprotektívnu úlohu. Počas vývoja CNS sa zúčastňuje tvorby membránových štruktúr a je zahrnutá vo všetkých na energiu závislých bunkových procesoch [9, 29]. NSE je tiež potrebná na udržanie excitability neuronálnej membrány [13], je zahrnutá v stres-responzívnej regulácii a v reparačných mozgových procesoch [5, 10, 29].

Koncentračné hladiny NSE v sére a v CSF zistené v kontrolných súboroch rôznymi autormi sú uvedené v tabuľke 2. V porovnaní s inými autormi sme v našom kontrolnom súbore namerali nižšie likvorové koncentrácie NSE, ktoré sú porovnateľné s kontrolnými hodnotami Selakovica et al. [26]. Referenčné hodnoty pre NSE v CSF publikované rôznymi autormi sú značne variabilné a pohybujú sa v rozsahu od $2,0 \pm 0,4$ až do $21,0 \pm 7,0$ $\mu\text{g/l}$ [3]. Pravdepodobným vysvetlením tejto širokej variability sú použité odlišné metodické postupy, malé množstvo pacientov v kontrolných súboroch a fakt, že v mnohých prácach bola kontrolná skupina zostavená z neurologických pacientov s negatívnym likvorovým nálezom, u ktorých je neurologická normaľita otázna.

Prvé analýzy NSE sa týkali nádorových ochorení vzhľadom na skutočnosť, že bunky tumoru môžu produkovať NSE, čo sa prejavuje ich zvýšenou koncentráciou v plazme [2, 4, 21]. V súlade s tým boli u našich pacien-

tov s nádorovými chorobami CNS sérové a likvorové koncentrácie NSE signifikantne vyššie v porovnaní s kontrolnou skupinou, ale aj v porovnaní s ostatnými analyzovanými diagnózami (viď tab. 3). Pacienti s primárnymi tumorami mozgu ($n = 13$) mali v porovnaní s kontrolným súborom viac ako 5-násobne vyššie priemerné koncentrácie NSE v CSL ($17,1 \pm 6,0$ $\mu\text{g/l}$, $p < 0,00001$) a takmer 3-násobne vyššie koncentrácie NSE v sére ($24,6 \pm 6,0$ $\mu\text{g/l}$, $p < 0,00001$). U pacientov s metastazujúcimi tumorami do CNS ($n = 4$) boli hladiny NSE v CSL v porovnaní s primárnymi tumorami CNS nižšie ($10,5 \pm 7,9$ $\mu\text{g/l}$). V tejto súvislosti sa otvára priestor pre ďalšie štúdiu hladín NSE v CSL u nádorových ochorení rôzneho histologického typu (nádorové infiltrácie mening, paraneoplastické postihnutie CNS, hematogénne malignity, primárne tumory CNS, metastázy do CNS a pod.) v snahe zistiť, či neneuronálna produkcia NSE je typická pre všetky malignity bez rozdielu, alebo sa týka len konkrétneho nádorového ochorenia.

Zvýšené likvorové, resp. sérové hladiny NSE boli pozorované aj pri akútnych neurologických ochoreniach, ako sú cerebrovaskulárne príhody [1, 5, 9, 16, 26] a traumatické poškodenie mozgu [24]. Pri mozgovom infarkte sa hladiny NSE v likvore zvyšujú do 4 dní [17], resp. do 7 dní [26] od vzniku ochorenia. V súbore našich pacientov priemerne hodnoty NSE v sére pacientov s mozgovou ischémiou ($19,2 \pm 3,8$ $\mu\text{g/l}$, $p < 0,00001$) boli v porovnaní s kontrolným súborom ($8,1 \pm 2,3$ $\mu\text{g/l}$) a ostatnými sledovanými diagnózami (lumboischialgický syndróm, cefalea, epilepsia) signifikantne zvýšené, ale nelíšili sa významne od pacientov s tumorami CNS ($22,6 \pm 7,4$ $\mu\text{g/l}$). Z 26 analyzovaných pacientov s mozgovou ischémiou 19 pacientov malo sérové koncentrácie vyššie ako 16 $\mu\text{g/l}$ NSE. Podobný charakter mali aj zmeny likvorových hladín NSE (viď tab. 3). Likvorové hladiny NSE u pacientov s mozgovou ischémiou ($7,65 \pm 3,0$ $\mu\text{g/l}$, $p < 0,00001$) boli signifikantne zvýšené v porovnaní s kontrolnou skupinou ($3,22 \pm 1,34$ $\mu\text{g/l}$), ale významne nižšie ako u pacientov s tumorami CNS ($22,6 \pm 7,4$ $\mu\text{g/l}$). Zistené výsledky poukazujú na neuronálne poškodenie tkaniva CNS pacientov s mozgovou ischémiou, čo je v súlade so súčasnými predstavami o dôsledkoch ložiskovej redukcie prietoku krvi pod špecifické kritické hodnoty [14].

Mierne, ale signifikantne zvýšenie sérových hladín NSE a QNSE sme zaznamenali aj u pacientov s epilepsiou. V CSL sa zvýšené hladiny NSE (> 6 $\mu\text{g/l}$) pozorovali len u 4 z 24 analyzovaných pacientov, čo naznačuje, že pri tomto ochorení dochádza k minimálnemu alebo až takmer žiadnemu neuronálnemu poškodeniu. Epilepsia je ochorenie, ktoré sa prejavuje spontánnym opakovaním sa epileptických záchvatov. Pri rekurentných epileptických záchvatoch dochádza k vzostupu množstva voľných kyslíkových radikálov a ku generovaniu superoxidového radikálu v mozgu. Recidivujúce záchvaty môžu zapríčiniť funkčné a štrukturálne poškodenie elementov BBB. Jacobi a Reiber [11] zistili v súbore 10 epileptikov výskyt zvýšenia likvorových hladín NSE len u 3 pacientov. NSE považujú za vhodný marker na rozlíšenie organického pôvodu epilepsie od psychogénneho.

Finsterer et al. [7] preukázali, že zvýšené hodnoty likvorových hladín NSE sa vyskytujú aj u pacientov s metabolickou myopatiou a polyneuropatiou, a to aj v prípadoch bez preukázaných abnormalít CNS. V našej skupine pacientov s lumboischialgickým syndrómom (LIS) sme z celkového počtu 56 analyzovaných pacientov zistili zvýšené hladiny NSE v 7 likvoroch ($> 6 \mu\text{g/l}$) a 20 sérach ($>12 \mu\text{g/l}$). Mechanizmy poškodenia, ktoré sa uplatňujú v patofyziológii lumboischialgického syndrómu, nie sú celkom objasnené. Okrem priameho mechanického účinku na nervový koreň môže mať dôležitú úlohu aj biochemický a/alebo autoimúnny efekt *nucleus pulposus*. Pretože spinálne nervové korene sú obklopené cerebrospinálnym likvorom, substancie z nervového tkaniva vznikajúce pri jeho poškodení môžu vniknúť aj do likvoru.

Záver

Prezentované výsledky potvrdzujú diagnostickú validitu neurón-špecifickej enolázy ako nešpecifickeho markera neuronálneho poškodenia CNS. Analýza NSE v CSL a v sére spolu s inými biochemickými parametrami je vhodná pre skríning patologických procesov prebiehajúcich v centrálnom nervovom systéme, pre sledovanie priebehu a prognózy ochorení, ale aj optimalizácie terapeutických prístupov.

Literatúra

1. Aurell, A., Rosengren, L. E., Karlsson, B., Ollson, J., Zbornikove, V., Haglid, K. G. Determination of S-100 and glial fibrillary acidic protein concentration in CSF after brain infarction. *Stroke*, 1991, 22, p. 1254–1258.
2. Beelen, N. A., Twijnstra, A., van dePol, M., Menheere, P. P. Neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid of patients with metastatic and non-metastatic neurological disease. *Eur. J. Cancer*, 1993, 29A, 2, p. 193–195.
3. Casmiro, M., Maitan, S., De Pasquale F., Cova, V., Scarpa, E., Vignatelli, L. Cerebrospinal fluid and serum neuron-specific enolase concentrations in a normal population. *Eur. J. Neurol.*, 2005, 12, 5, p. 369–374.
4. Cooper, E. N. Neuron-specific enolase as a marker of (small cell) cancers of neuronal and neuroendocrine origin. *Biomed. Pharmacother.*, 1985, 39, p. 165–166.
5. Cunningham, R., Watt, M., Winder, J., McKinstry, S., Lawson, J., Johnston, C. et al. Serum neurone-specific enolase as an indicator of stroke volume. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1996, 26, p. 298–303.
6. 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, p. 813–816.
7. Finsterer, J., Exner, M., Rumpold, H. Cerebrospinal fluid neuron-specific enolase in non-selected patients. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2004, 64, 6, p. 553–558.
8. Haimoto, H., Takahashi, Y., Koshikawa, T. et al. Immunohistochemical localization of gamma-enolase in normal human tissues other than nervous and neuroendocrine tissues. *Lab. Invest.*, 1985, 52, 3), p. 257–263.
9. Hattori, T., Takei, N., Mizuno, Y., Kato, K., Kohsaka, S. Neurotrophic and neuroprotective effects of neuron-specific enolase on cultured neurons from embryonic rat brain. *Neurosci. Res.*, 1995, 21, p. 191–198.
10. Horn, M., Seger, F., Schlote, W. Neuron-specific enolase in gerbil brain and serum after transient cerebral ischemia. *Stroke*, 1995, 26, p. 290–297.
11. Ishiguro, Y., Kato, K., Ito, T., Nagaya, M., Yamada, N., Sugito, T. Nervous system-specific enolase in serum as marker for neuroblastoma. *Pediatrics*, 1983, 72, p. 696–700.
12. Jacobi, C., Reiber, H. Clinical relevance of increased neuron specific enolase concentration in cerebrospinal fluid. *Clin. Chim. Acta*, 1988, 177, 1, p. 49–54.
13. Kaiser, E., Kuzmits, R., Pregant, P., Burghuber, O., Worofka, W. Clinical biochemistry of neuron-specific enolase. *Clin. Chim. Acta*, 1989, 183, p. 13–31.
14. Kato, K., Ishiguro, Y., Suzuki, F., Ito, A., Semba, R. Distribution of nervous system specific forms of enolase in peripheral tissues. *Brain Res.*, 1982, 237, p. 441–448.
15. Lipton, P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol. Rev.*, 1999, 79, p. 1431–1568.
16. Lamers, K. J. B., Wevers, R. A. Cerebrospinal neuron-specific enolase, S100 and myelin basic protein in neurological disorders. *Klin. Biochem. Metab.*, 1995, 3 (24), p. 63–75.
17. Lamers, K. J. B., van Engelen, B. G. M., Gabreels, F. J. M., Hommes, O. R., Borm, G. F., Wevers, R. A. Cerebrospinal neuron-specific enolase, S-100 and myelin basic protein in neurological disorders. *Acta Neurol. Scand.*, 1995, 92, p. 247–251.
18. Lamers, K. J. B., Vos, P., Verbeek, M. M., Rosmalen, F., van Geel, W. J. A., van Engelen, B. G. M. Protein S-100B, neuron-specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluid (CSF) and blood of neurological patients. *Brain. Res. Bull.*, 2003, 61, 3, p. 261–264.
19. Marangos, P. J., Schmechel, D., Parma, A. M., Clark, L. R., Goodwin, F. K. Measurement of neuron-specific (NSE) and non-neuronal (NNE) isoenzymes of enolase of rat, monkey and human nervous tissue. *J. Neurochem.*, 1979, 33, p. 319–329.
20. Marangos, P. J., Schmechel, D. E. Neuron-specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Ann. Rev. Neurosci.*, 1987, 10, p. 269–295.
21. Mokuno, K., Kato, K., Kawai, K., Matsuoka, Y., Yanagi, T., Sobue, I. Neuron-specific enolase and S-100 protein levels in cerebrospinal fluid of patients with various neurological diseases. *J. Neurol. Sci.*, 1983, 60, p. 443–451.
22. Oremek, G. M., Boeckmann, W., Seiffert, U. B., Jonas, D. Neuron-specific enolase (NSE) – a tumor marker in metastatic seminoma: a comparison of methods. *Lab. Med.*, 1993, 17, p. 34–35.
23. Piast, M., Kustrzeba-Wojcicka, I., Matusiewicz, M., Banas, T. Molecular evolution of enolase. *Acta Biochim. Pol.*, 2005, 52, 2, p. 507–13.
24. Rabinowicz, A., Correale, J. D., Couldwell, W. T., De Giorgio, C. M. CSF neuron-specific enolase after methohexital activation during electrocorticography. *Neurology*, 1994, 44, p. 1167–1169.
25. Ross, S. A., Cunningham, R. T., Johnston, C. F. Neuron-specific enolase as an aid to outcome prediction in head injury. *Br. J. Neurosurg.*, 1996, 10, p. 471–476.

26. Schaf, D. V., Tort, A. B. L., Fricke, D., Schestatsky, P., Portela, L. V. C., Souza, D. O., Rieder, C. R. M. S100B and NSE serum levels in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2005, 11, 1, p. 39–43.
27. Schmitt, B., Bauersfeld, U., Schmid, E. R., Tuchschnid, P., Molinari, L., Fanconi, S., Bandtlow, C. Serum and CSF levels of neuron-specific enolase (NSE) in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a marker of brain injury? *Brain Develop.*, 1998, 20, 7, p. 536–539.
28. Selakovic, V., Raicevic, R., Radenovic, L. The increase of neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and plasma as a marker of neuronal damage in patients with acute brain infarction. *J. Clin. Neurosci.*, 2005, 12, 5, p. 542–547.
29. Sesenbrenner, M., Lucas, M., Deloulme, J. Expression of two neuronal markers, growth-associated protein 43 and neuron-specific enolase, in rat glial cells. *J. Mol. Med.*, 1997, 75, p. 653–663.

Do redakce došlo 22. 3. 2006.

Adresa pre korešpondenciu:
 Prof. MUDr. Peter Turčáni, Ph.D.
 1. neurologická klinika LF UK a FN
 Mickiewiczova 13
 813 69 Bratislava
 e-mail: peter.turcani@faneba.sk

studijní texty

TRESTNÍ PRÁVO A ZDRAVOTNICTVÍ

Dagmar Císařová, Olga Sovová a kol.

druhé, upravené
 a doplněné vydání

LexisNexis®
 Nakladatelství Orac

Nová učební pomůcka z nakladatelství LexisNexis CZ je podstatně přepracovaným a zcela aktualizovaným druhým vydáním populární publikace.

A5, 144 stran, 200 Kč

 LexisNexis CZ s. r. o.

LexisNexis CZ s. r. o.,
 Limuzská 2110/8, 100 00 Praha 10
 tel.: 274 013 268, fax: 274 013 256
 e-mail: obchod@lexisnexus.cz,
 www.lexisnexus.cz