

Biološki označevalci epileptičnih napadov in epilepsije

Biomarkers of epileptic seizures and epilepsy

Lidija Lepen, Bogdan Lorber

*Nevrološka klinika
Ljubljana, Univerzitetni
klinični center Ljubljana,
Zaloška cesta 2,
1525 Ljubljana*

Korespondenca/ Correspondence:

Bogdan Lorber,
Nevrološka klinika
Ljubljana, Univerzitetni
klinični center Ljubljana,
Zaloška cesta 2,
1525 Ljubljana

Ključne besede:

minimalno invazivni
odvzem, biološki vzorec,
postavitev diagnoze,
napovedovanje izida
bolezni, učinkovitost
zdravljenja

Key words:

minimally invasive
procedure, biological
sample, diagnosing,
prognostic evaluation,
treatment effectiveness

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2013;
82: page 466–473

Prispelo: 02. apr. 2012,
Sprejeto: 29. okt. 2012

Izvleček

Namen prispevka je predstaviti nekatere biološke označevalce, njihov pomen in uporabnost pri postavitvi diagnoze epileptičnega napada ali epilepsije. Opisane so tudi druge lastnosti nekaterih označevalcev, kot so napovedovanje slabega izida epilepsije in spremljanje učinkovitosti protiepileptičnega zdravljenja. V članku so opisani naslednji biološki označevalci: prolaktin, nevron specifična enolaza, S-100 protein, kreatin kinaza, laminin, matriksna metaloproteinaza, nesfatin-1, grelin, obestatin in kromogranin A. Povzete so raziskave o vsakem označevalcu, prikazana je njihova trenutna uporabnost ter nakazana potreba po nadaljnjih raziskavah.

Abstract

The purpose of this article is to review biological markers, their importance and usefulness in the diagnosis of epileptic seizure or epilepsy. Assessed are also their prognostic value, their use in the evaluation of antiepileptic therapy effect and some other useful properties. The article reviews prolactin, neuron specific enolase, S-100 protein, creatin kinase, laminin, matrix metalloproteinase, nesfatin-1, ghrelin, obestatin and chromogranin A. The authors stress the need for further research studies in this area.

Uvod

Definicija Mednarodne Lige proti epilepsiji (ILAE) od leta 2005 opredeljuje epilepsijo kot bolezen, za katero je značilna trajna nagnjenost k epileptičnim napadom.¹ Epileptični napadi so edini klinični znaki in simptomi bolezni, ki opredeljujejo to bolezen. Pojavljajo se epizodno in večinoma nepredvidljivo. Med seboj so si zelo različni. Diagnozo epilepsije je težje postaviti, kadar so epileptični napadi redki, kratki in za okoliško skoraj neopazni, hkrati pa se jih bolnik ne spominja. Raziskava v kontroliranih

pogojih, ko so preiskovance neprekinjeno spremljali z video snemanjem ob hkratnem beleženju EEG, je pokazala, da se bolniki spomnijo le polovice svojih napadov, ki so jih imeli podnevi in samo petino napadov, ki so jih imeli med spanjem.²

Diagnostična metoda, ki bi zanesljivo zaznavala epileptično motnjo v možganih, ki povzroča nagnjenost k epileptičnim napadom, bi bila klinično zelo uporabna iz več razlogov. Bistveno bi olajšala postavitev diagnoze epilepsije. Ta je sedaj odvisna od natančnega jemanja anamneze in predvsem zbiranja nezanesljivih heteroanamnestičnih

podatkov, saj epileptičnih napadov zdravnik večinoma ne vidi. Pri ocenjevanju uspeha zdravljenja bi nadomestila izrazito natančno štetje napadov in morda bi jo lahko uporabili tudi za določanje napovedi izida bolezni.

Elektroencefalografija (EEG) je najširše uporabljana diagnostična metoda v epileptologiji. EEG-spremembe zunaj napadov imajo zadovoljivo specifičnost, medtem ko je občutljivost slaba. Le pri približno polovici bolnikov z epilepsijo enkrat opravljena preiskava EEG prikaže za epilepsijo značilne spremembe.^{3,4,5} Še slabša je napovedna vrednost preiskave za epileptične napade. Prav tako večinoma ni mogoče iz rezultata preiskave sklepati, koliko časa je minilo od zadnjega napada. Morfološke in funkcijske preslikave pomagajo opredeljevati vzroke epilepsije, s tem tudi napovedovati izid, ni pa mogoče z rezultati niti postaviti diagnoze epilepsija niti spremljati učinkovitosti preprečevanja epileptičnih napadov z zdravili.

Epileptična aktivnost v možganih, posebno v epileptičnih napadih, povzroči vrsto sprememb v lokalnem možganskem tkivu. Prispevek opisuje nekaj snovi, katerih spremembe je mogoče po epileptičnih napadih zaznati v serumu ali plazmi venske krvi, v kapilarni krvi in slini ter bi lahko služile kot označevalci epileptičnih napadov in epilepsije. Nekatere kažejo tudi povezavo z vrstami epilepsije, vrstami in lastnostmi epileptičnih napadov, EEG spremembami zunaj napadov, etiologijo, prognozo in uspehom zdravljenja s protiepileptičnimi zdravili.

Prolaktin

Prolaktin (PRL) je peptidni hormon, ki nastaja v laktotropnih celicah adenohipofize. Izločanje PRL zavirajo nevroendokrine celice hipotalamusa z izločanjem dopamina, kar je tudi glavni način uravnavanja ravni PRL. Na sproščanje PRL pa vplivajo še številni drugi dejavniki, kot so tiotropin sproščujoči hormon, agonisti in antagonisti dopaminskih receptorjev (antipsihotiki, antidepresivi), nosečnost, dojenje, čustveni stres, spol, starost.⁶ Raven PRL je v budnem stanju stabilna. Med fazo spanja REM in pred zbujanjem pa pride do dviga ravni

PRL.^{6,7} Protiepileptična zdravila nimajo pomembnega vpliva na raven PRL.^{7,19}

Domnevajo, da pri epileptičnem napadu v medialnem temporalnem predelu možganov lahko pride do širjenja epileptične aktivnosti v hipotalamus, ki povzroči zvečano izločanja PRL iz celic hipofize.⁸ Na temelju te predpostavke so bile opravljene številne klinične študije, katerih najpogostejši namen je bil ugotoviti učinkovitost analize serumskega PRL pri ločevanju epileptičnega od psihogenega napada. Nekatere kažejo na to, da je lahko PRL tudi po psihogenih napadih statistično pomembno zvišan.^{9,10,11} Na podlagi večine dosedanjih raziskav pa je Ameriška akademija za nevrologijo zaključila, da je analiza PRL v serumu 10–20 minut po dogodku verjetno uporabna pri odraslih kot dodatna metoda za ločevanje med psihogenim napadom in posameznim epileptičnim napadom, bodisi generaliziranim tonično–kloničnim (GTK) ali kompleksnim žariščnim (KŽ).¹² Šest ur po epileptičnem napadu se vrednost PRL verjetno vrne na bazalno raven,¹² vendar so v nekaterih raziskavah imeli preiskovanci zvišan PRL tudi 24 ur po epileptičnem napadu.^{10,13}

Ocenjena specifičnost analize PRL za potrditev posameznega GTK ali KŽ napada je bila okoli 96 %, ¹² če so hkrati izključili druge znane vzroke hiperprolaktinemije. Med slednje spada tudi sinkopa, ki lahko klinično posnema epileptični napad in povzroči porast serumskega PRL.^{14–17} Ni pa jasno, ali lahko imajo tak učinek tudi drugi klinični posnemovalci epileptičnih napadov, kot so migrenski, prehodni ishemični napad, aritmija. Raven PRL v normalnem območju ne izključi epileptičnega napada oz. ne potrdi psihogenega napada.¹² Da je občutljivost analize PRL nizka, je deloma posledica nestandardiziranih mejnih vrednosti PRL, zaradi česar so rezultati raziskav med seboj lahko precej drugačni.

Podatki o vrednosti serumskega PRL po enostavnem žariščnem epileptičnem napadu so nezadostni, zato je analiza PRL zaenkrat uporabna le pri postavljanju diagnoze posameznega KŽ ali GTK napada. Iz rezultatov dosedanjih raziskav se prav tako ne da zaključiti, kakšna je dinamika ravni PRL pri ponavljajočih se napadih in epileptičnem

statusu (SE). Raziskave so namreč maloštevilne, z majhnim vzorcem preiskovancev, rezultati pa nekonsistentni.¹⁸⁻²¹

Za uvrstitev analize serumske ravni PRL med učinkovite metode za postavitev diagnoze epileptičnega napada je potrebna velika prospektivna študija in standardizacija mejnih vrednosti PRL. Za lažje pridobivanje vzorcev krvi 10–20 minut po dogodku bi lahko prišel v poštev kapilarni odvzem namesto venskega, saj bi tako lahko dobili vzorec tudi zunaj bolnišničnega okolja.²² Še vedno nerešena težava pa ostaja analiza krvi ponoči, saj je za pravilno vrednotenje serumskega PRL potrebno zagotoviti nemošten spanec.

Nevron specifična enolaza

Nevron specifična enolaza (NSE) je homodimerni glikolitični encim, ki se najde predvsem v nevronih in nevroendokrinih celicah.²³ Je razmeroma stabilen encim z daljšim razpolovnim časom od PRL.²⁴ Za razliko od PRL se NSE v serumu po sinkopi ne zviša. Med spoloma in glede na starost ni bistvenih razlik v vrednostih NSE.²⁵ Prav tako ni razlike med zdravimi osebami in bolniki z dobro nadzorovano epilepsijo (brez napadov in z normalnim EEG) s protiepileptičnimi zdravili.^{10,26}

NSE v serumu in likvorju je uporabna kot označevalec poškodbe nevronov in kot negativni napovedni dejavnik pri travmatski,²⁷ hipoksični²⁸ in ishemični možganski poškodbi.²⁹ Obstajajo podatki, ki kažejo na to, da bi lahko bila raven serumske NSE povezana s poškodbo nevronov tudi pri SE. Zvišano NSE so ugotavljali po GTK SE³⁰ in po nekonvulzivnem SE,³¹ KŽ SE,^{30,32} subkliničnem ali miokloničnem SE ter tudi po absenci SE.³⁰ Med posameznimi vrstami SE so bile zabeležene razlike v ravni NSE, ki je kazala povezavo tudi s trajanjem SE.³⁰ Najvišja vrednost NSE je bila dosežena povprečno 41 ur po SE. Raven NSE je bila višja, trajanje SE daljše in izid slabši pri osebah z akutno nevrološko poškodbo, tj. znotraj 1 meseca pred sprejemom.³⁰

O uporabnosti analize serumske NSE za dokazovanje posameznih epileptičnih napadov raziskave dajejo različne odgovore (Ta-

bela 1). Konsistentno pa so bile ugotovljene podobne vrednosti NSE po KŽ in GTK, primarnih ali sekundarnih, epileptičnih napadih.^{10,33,34} V eni raziskavi je obstajala razlika samo v kinetiki – najvišja raven NSE po KŽ napadu po 1 h, po SGTK napadu po 3 h.³³ V drugi raziskavi je bila najvišja raven NSE dosežena povprečno po 6 h po napadu.³⁴

Rezultati raziskav kažejo na to, da je serumski encim, NSE, bolj kot označevalec posameznih epileptičnih napadov primeren za uporabo kot označevalec nevronske poškodbe, do katere lahko pride ne samo pri SE, ampak tudi že pri kratkih epileptičnih napadih pri bolnikih s kronično epilepsijo, zlasti temporalno epilepsijo (TLE). Analiza serumske NSE bi tako lahko bila uporabna za ugotavljanje napovedi izida in za zgodnje prepoznavanje bolnikov, ki jim zaradi epilepsije in posledične nevronske poškodbe grozi hiter upad kognitivnih sposobnosti.

Protein S-100

Obstaja več različnih oblik proteinov S-100, ki so jih našli v številnih celicah telesa. Imajo več znotrajceličnih in zunajceličnih funkcij, kot so encimske in vlogo pri celični rasti in diferenciaciji ter pri vnetnem odgovoru. Protein S-100 B je prisoten predvsem v celicah glje in Schwannovih celicah, iz katerih se lahko izloči aktivno ali sprosti ob poškodbi celic.³⁸ Pokazalo se je, da bi lahko bil S-100 podobno kot NSE uporaben kot serumski označevalec možganske poškodbe in napovedni dejavnik, ker odlikava tudi obseg poškodbe.^{27,29,38}

Dosedanje študije o ravni proteinov S-100 ali S-100 B v serumu po epileptičnih napadih so maloštevilne in kontradiktorne v svojih rezultatih (Tabela 2), zato so za opredelitev uporabnosti analize proteina potrebne dodatne raziskave.

Kreatin kinaza

Kreatin kinaza (CK) je encim, ki je izražen v številnih tkivih in tudi v možganih. CK reverzibilno katalizira encimsko reakcijo, pri kateri nastaja ali se porablja ATP. Izoenzim CK, specifičen za možgane, in mitohondrijska CK v možganih sodelujeta pri

energetskih mehanizmi, kot so homeostaza ionov, prenos metabolitov in nevrotansmitorjev med celicami.^{49,50}

Vloga CK pri akutnem epileptičnem napadu ni povsem pojasnjena. Spremenjena aktivnost CK je verjetno povezana s povečanimi energetskimi potrebami v čezmerno vzdraženih nevronih med epileptičnim napadom. Ni pa pojasnjeno, ali je spremenjena aktivnost CK samo odraz epileptične aktivnosti ali imajo CK in z njo povezane encimske reakcije zaščitno vlogo pred nastankom epileptične aktivnosti v nevronih.^{49,50}

Rezultati večine kliničnih raziskav kažejo na uporabnost in visoko specifičnost analize CK v serumu za razlikovanje GTK epileptičnega napada od psihogenega napada^{51,52} in sinkope.^{51,53-55} Nasprotno so pokazali Willert in sodelavci, ki niso ugotovili statistično pomembne razlike med vrednostmi CK do 24 ur po epileptičnih napadih in po psihogenih napadih, čeprav so bile posamezne vrednosti CK 6–24 ur po epileptičnih napadih

tudi zvišane. Z rezultati pa so potrdili, da ni dviga CK po psihogenih napadih.¹⁰

V zaključku starejše raziskave opozarjajo, da so pomembni porasti CK lahko prisotni že 12–24 ur po epileptičnem napadu, ampak se najvišja raven lahko doseže šele po 40 ur in so vrednosti lahko zvišane še 8 dni po napadu.⁵² Obstajajo pa sicer tudi podatki, ki kažejo na možen porast CK že 4 ure po GTK epileptičnem napadu.⁵³

Občutljivost analize serumske CK za potrditev GTK epileptičnega napada je bila 12–75 %.^{51,52,54,55} Večja občutljivost in specifičnost je bila dosežena z upoštevanjem dodatnega dviga ravni CK ob drugem odvzemu, dan po napadu, glede na prvi odvzem⁵⁵ in s kasnejšim odvzemom vzorca.⁵⁴ Dviga ravni CK pa niso zabeležili po KŽ epileptičnih napadih in absencah.⁵²

Za pravilno vrednotenje rezultatov je potrebna standardizacija mejnih serumskih vrednosti CK in velika prospektivna raziskava z vključenim video in EEG snemanjem.

Tabela 1: Raziskave o ravni NSE v serumu po posameznih epileptičnih napadih, psihogenih napadih ali sinkopah.

Referenca	Število preiskovancev	Rezultati raziskave
Grefe et al, ²⁶ 1996	46 (19 brez epileptičnega napada in EEG sprememb)	Raven NSE je bila zvišana po posameznem GTK, pri 1 bolniku po številnih GTK epileptičnih napadih in pri 1 bolniku po absenci. NSE je bila zvišana tudi pri 4 bolnikih s sklopi trn-val v EEG zunaj napadov. Preiskovanci so bili nadzorovani samo podnevi.
Rabinowicz et al, ³⁵ 1996*	25 (10 s psihogenimi napadi)	Porast NSE so ugotavljali po posameznih GTK in KŽ epileptičnih napadih. Pri preiskovancih s psihogenimi napadi NSE po napadih ni bila zvišana.
Buttner et al, ³⁷ 1999	9	Dvig ravni NSE po 5 min in 48 h po posameznem GTK epileptičnem napadu.
Lee et al, ²⁵ 2010	94 (42 s sinkopo)	NSE nad 11,5 ng/ml v času do 12 h po posameznem GTK napadu je pokazala v primerjavi z NSE pri zdravih kontrolnih preiskovancih in NSE pri preiskovancih s sinkopo občutljivost 58 % in specifičnost 91 %.
Palmio et al, ³⁴ 2008*	31 (16 s TLE, 15 z XTLE)	V obdobju 3–24 h po enem ali več epileptičnih napadih je bila v skupini bolnikov s TLE raven NSE zvišana glede na bazalno raven ob sprejemu, v skupini XTLE pa ne. Dinamika ravni NSE ni kazala povezave s trajanjem in številom posameznih napadov, raven NSE tudi ni bila povezana z etiologijo epilepsije.
Palmio et al, ³⁶ 2001	22	Do 24 h po GTK napadu ni bilo pomembnega dviga ravni NSE glede na zdrave kontrolne preiskovance.
Willert et al, ¹⁰ 2004*	44 (12 s psihogenimi napadi)	Najvišja občutljivost je bila 12 % po 6 h po KŽ ali SGTK epileptičnem napadu. Po psihogenih napadih ni bilo porasta NSE v nobenem primeru.
Tumani et al, ³³ 1999*	21	Pri večini bolnikov po KŽ ali SGTK epileptičnem napadu je ostala raven NSE normalna. Občutljivost je bila 38 % po 1 h in 33 % po 3 h in 6 h po napadu. Bolniki s spremembami v EEG izven napadov so imeli višje ravni NSE kot bolniki z normalnim EEG.

* Kontinuirano EEG snemanje napadov je bilo vključeno v raziskavo.

NSE – nevron specifična enolaza; EEG – elektroencefalogram; GTK – generalizirani tonično–klonični; KŽ – kompleksni žariščni; SGTK – sekundarno generalizirani tonično–klonični; TLE – temporalna epilepsija; XTLE – ekstratemporalna epilepsija

Laminin

Laminini so heterotrimerni glikoproteini, ki so del zunajceličnega matriksa. Laminin igra pomembno vlogo pri diferenciaciji nevronov, rasti in regeneraciji aksonov.^{40,41}

Klinična raziskava z vključenimi 76 bolniki z epilepsijo je pokazala, da imajo bolniki s trdovratno epilepsijo statistično pomembno zvišano raven laminina v serumu v primerjavi z bolniki z dobro odzivno epilepsijo in zdravimi kontrolnimi preiskovanci. Zvišano raven pa imajo tudi bolniki z obvladljivo epilepsijo v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Rezultati bi lahko kazali na vlogo laminina v razvoju trdovratne epilepsije.⁴²

Matriksna metaloproteinaza 9 (MMP-9)

Matriksne metaloproteinaze sodelujejo pri preoblikovanju in razgradnji zunajceličnega matriksa v fizioloških in bolezenskih procesih. Delovanje teh encimov nadzorujejo endogeni tkivni zaviralci metaloproteinaz (TIMP).

Vedno več je podatkov, da je MMP-9, ki nastaja večinoma v nevronih in do neke mere v gliji, vpletena v epileptogenezo tako, da prispeva k odmrtnosti nevronov, nepravilni sinaptični reorganizaciji in vnetju.^{43,44} Klinične raziskave so pokazale, da zvišana raven MMP-9 ali raven razmerja MMP-9/TIMP-1 v serumu in likvorju lahko vodi v poškodbo krvno-možganske pregrade in je povezana z razvojem epileptičnih napadov in drugih nevroloških zapletov po bakterijskem meningitisu in pri bolnikih s SLE.⁴⁴⁻⁴⁶ Postavlja se tudi vprašanje terapevtskih možnosti pri preprečevanju in zdravljenju epilepsije z vplivom na MMP-9.⁴⁴

Nesfatin-1

Nesfatin-1 je peptid, ki nastaja, sodeč po raziskavah na živalskih modelih, verjetno v največji meri v možganih, in sicer v jedrih hipotalamusa. Igra vlogo pri nadzoru teka, velikosti ter razporeditvi adipocitov, opisani pa so tudi nevroprotektivni učinki.⁴⁷

Klinična raziskava je pokazala pri bolnikih z novo odkrito primarno generalizirano epilepsijo (PGE) 160-krat višjo raven nesfatina-1 v serumu in slini od ravni pri kontrolnih preiskovancih. Po uvedbi protiepileptičnih zdravil je prišlo do počasnega upada ravni, vendar je bila še vedno 10-krat višja od ravni v kontrolni skupini, podobno kot pri bolnikih s PGE in žariščno epilepsijo (ŽE), ki so že dlje časa prejeli protiepileptična zdravila.⁴⁸ Raven nesfatina-1 je bila zvišana tudi pri bolnikih s primarno ali sekundarno generalizirano epilepsijo po 5 minutah, 1 uri in 24 urah po epileptičnem napadu. Po 48 h je bila približno enaka vrednostim v kontrolni skupini in skupini s psihogenimi napadi.¹³

Rezultati raziskav so sicer optimistični, vendar potrebujejo potrditve dodatnih raziskav za dokončno opredelitev uporabnosti in pomena nesfatina-1 pri epilepsiji. Morda bi lahko bil nesfatin-1 uporabljen tudi za spremljanje uspeha zdravljenja s protiepileptičnimi zdravili.⁴⁸

Grelin, Obestatin

Grelin je peptid, ki se izraža v številnih tkivih, v hipotalamusu ter drugih delih CŽS in ima številne učinke.⁵⁹ Vpliva na izločanje rastnega hormona, PRL, ACTH, kortizola, na spanje.⁶⁰ Plazemska raven grelina kaže negativno povezavo z inzulinom, leptinom

Tabela 2: Raziskave o ravni S-100 ali S-100 B proteina v serumu po epileptičnih napadih.

Referenca	Raven S-100 oz. S-100 B proteina v serumu
Palmio et al, ³⁴ 2008	Zvišana samo pri bolnikih s TLE po 6 h in 12 h po GTK ali KŽ epileptičnih napadih. Maksimalna vrednost je bila dosežena po 6 h. V času 3 h in 24 h po napadu ni bilo pomembnega dviga, je bila pa v času 3 h pomembno višja raven S-100 B proteina po GTK kot po KŽ napadu.
Palmio et al, ³⁶ 2001; Buttner et al, ³⁷ 1999; Leutmezer et al, ³⁹ 2002	Ni bilo bistvenih sprememb po epileptičnih napadih. Zajeti so bili tudi bolniki s SE in TLE, ³⁹ vendar je bilo število bolnikov nizko.

SE – epileptični status; GTK – generalizirani tonično-klonični; KŽ – kompleksni žariščni; TLE – temporalna epilepsija

in indeksom telesne mase (ITM).^{61,62} Na živalskih modelih je bilo prikazano, da ima protiepileptično dejavnost.⁶³

Klinične raziskave podajajo različne rezultate o ravni plazemskega grelina pri bolnikih z epilepsijo. Berilgen s sodelavci je ugotovil statistično pomembno višjo raven grelina pri bolnikih z epilepsijo, zdravljenih s protiepileptičnimi zdravili, ki so bili brez napadov v zadnjih 4–5 mesecih, v primerjavi z zdravimi preiskovanci.⁶⁴ V drugih raziskavah je bila raven grelina nižja pri bolnikih z epilepsijo pred in po uvedbi protiepileptičnih zdravil^{48,65} in po njej ter ob času 5 minut in 1 uro po generaliziranem epileptičnem napadu v primerjavi s kontrolno skupino in preiskovanci s psihogenimi napadi.¹³ Ali pa so bile vrednosti plazemskega grelina med seboj podobne pri bolnikih z epilepsijo (brez zdravil ali zdravljenih z valproatom dve leti in ohranjenim ITM) ter zdravih kontrolnih preiskovancih.⁶² Konsistentne pa so ugotovitve o pomembno višji ravni grelina pri bolnikih z ŽE kot pri bolnikih s PGE.^{48,64,65}

Obestatin je peptid, ki nastane iz iste prekursorske molekule kot grelin.⁵⁶ V serumu in slini pri vseh bolnikih z epilepsijo je bil zvišan v primerjavi z zdravimi preiskovanci.⁶⁵

Da bi se grelin in obestatin lahko uporabljala kot označevalca epilepsije, so potrebne dodatne raziskave z razjasnitvijo nasprotujočih si rezultatov o ravni grelina.

Kromogranin A

Kromogranin A (CgA) je glikoprotein, ki se nahaja v sekrecijskih veziklih nevronov in endokrinih celic.⁵⁷ Ima avtokrine in parakrine učinke na izločevalno funkcijo nevroendokrinih celic. Je prekurzor številnih tkivno specifičnih peptidov s posledično različnimi vlogami, med drugimi tudi nevroprotektivno.⁵⁸

Dag s sod. je ugotovil višjo raven CgA v serumu in slini pri nezdravljenih bolnikih s PGE kot pri kontrolni skupini, ki pa se je znižala po uvedbi protiepileptičnih zdravil tako glede na kontrolno skupino kot glede na stanje pred tem. Pri drugih bolnikih z epilepsijo je bila raven CgA znižana.⁶⁵

Tudi o ravni CgA pri epilepsiji so potrebne dodatne raziskave. Slina kot vzorec za analizo grelina, obestatina, kromogranina in nesfatina-1 bi lahko bila enakovredna serumu, saj vrednosti v slini in serumu kažejo enak trend sprememb.^{48,65}

Zaključek

Epilepsija kot primarna motnja živčevja je etiološko zelo heterogena. Epizodna narava motnje oteži postavitve diagnoze. Zaradi pomanjkljivosti diagnostičnih metod je uspeh zdravljenja s protiepileptičnimi zdravili težko spremljati in slabo napoved izida zgodaj v poteku bolezni težko ugotoviti. Na vseh teh področjih v prispevku opisani biološki označevalci kažejo možnost uporabe.

Biološki označevalec, ki bi z visoko specifičnostjo in občutljivostjo potrdil epileptični napad in epilepsijo ter omogočal izkoriščanje drugih lastnosti označevalca, do sedaj še ni bil odkrit. V klinični praksi se največkrat uporabljata serumski PRL za pomoč pri postavitvi diagnoze epileptičnega napada in serumska NSE za ugotavljanje nevronske okvare in napovedovanje izida bolezni. O teh je bilo opravljenih tudi največ raziskav, še vedno pa ne dovolj, da bi ju lahko široko uporabljali. S pomočjo kombinacije analize več označevalcev pa bi v danih okoliščinah lahko olajšali dileme pri ločevanju epileptičnih napadov od psihogenih napadov in sinkop. Še povsem v raziskovalnih povojih so laminin, ki morda igra vlogo v razvoju trdovratne epilepsije, MMP-9, morda tudi tarča novih zdravil, nesfatin-1 in CgA, ki bi ju lahko uporabljali za spremljanje uspeha zdravljenja s protiepileptičnimi zdravili. Ugotovitve, da lahko z minimalno invazivnimi posegi dostopamo do vzorcev za analizo označevalcev, omogočajo odvzem tudi zunaj bolnišničnega okolja. S tem lahko olajšamo tudi nadaljnje raziskave. Z raziskovanjem označevalcev pa se odpirajo tudi novi pogoji na etiologijo epilepsije in nove možnosti pri preprečevanju in zdravljenju epilepsije.

Literatura

1. Fisher RS, Boas W van E, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470–2.
2. Burneo JG. The real truth behind seizure count. *Epilepsy Curr* 2008; 8: 92–3.
3. Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia* 1987; 28: 331–4.
4. Gregory RP, Oates T, Merry RT. Electroencephalogram epileptiform abnormalities in candidates for aircrew training. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 86: 75–7.
5. Zivin L, Marsan CA. Incidence and prognostic significance of „epileptiform“ activity in the eeg of non-epileptic subjects. *Brain* 1968; 91: 751–78.
6. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80: 1523–1631.
7. Cavallo A, Moore DC, Nahori A, Beaumanoir A, Sizonenko PC. Plasma prolactin and cortisol concentrations in epileptic patients during the night. *Arch Neurol* 1984; 41: 1179–1182.
8. Parra A, Velasco M, Cervantes C, Munoz H, Cerborn MA, Velasco F. Plasma prolactin increase following electrical stimulation of the amygdala in humans. *Neuroendocrinology* 1980; 31: 60–65.
9. Alving J. Serum prolactin levels are elevated also after pseudo-epileptic seizures. *Seizure* 1998; 7: 85–9.
10. Willert C, Spitzer C, Kusserow S, Runge U. Serum neuron-specific enolase, prolactin, and creatine kinase after epileptic and psychogenic non-epileptic seizures. *Acta Neurol Scand* 2004; 109: 318–23.
11. Shah AK, Shein N, Fuerst D, Yangala R, Shah J, Watson C. Peripheral WBC count and serum prolactin level in various seizure types and nonepileptic events. *Epilepsia* 2001; 42: 1472–5.
12. Chen DK, So YT, Fisher RS. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005; 65: 668–75.
13. Aydin S, Dag E, Ozkan Y, Arslan O, Koc G, Bek S, et al. Time-dependent changes in the serum levels of prolactin, nesfatin-1 and ghrelin as a marker of epileptic attacks young male patients. *Peptides* 2011; 32: 1276–80.
14. Oribe E, Amini R, Nissenbaum E, Boal B. Serum prolactin concentrations are elevated after syncope. *Neurology* 1996; 47: 60–2.
15. Theodorakis GN, Markianos M, Livanis EG, Zarvalis E, Flevari P, Kremastinos DT. Hormonal responses during tilt-table test in neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1692–5.
16. Cordingley G, Brown D, Dane P, Harnish K, Cadamagnani P, O'Hare T. Increases in serum prolactin levels associated with syncopal attacks. *Am J Emerg Med* 1993; 11: 251–2.
17. Lusić I, Pintarić I, Hozo I, Boić L, Capkun V. Serum prolactin levels after seizure and syncopal attacks. *Seizure* 1999; 8: 218–22.
18. Malkowicz DE, Legido A, Jackel RA, Sussman NM, Eskin BA, Harner RN. Prolactin secretion following repetitive seizures. *Neurology* 1995; 45: 448–52.
19. Bauer J, Kaufmann P, Klingmüller D, Elger CE. Serum prolactin response to repetitive epileptic seizures. *J Neurol* 1994; 241: 242–5.
20. Tomson T, Lindbom U, Nilsson BY, Svanborg E, Andersson DE. Serum prolactin during status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 1435–7.
21. Lindbom U, Tomson T, Nilsson BY, Andersson DE. Serum prolactin response to thyrotropin-releasing hormone during status epilepticus. *Seizure* 1993; 2: 235–9.
22. Fisher RS, Chan DW, Bare M, Lesser RP. Capillary prolactin measurement for diagnosis of seizures. *Ann Neurol* 1991; 29: 187–90.
23. Kirino T, Brightman MW, Oertel WH, Schmechel DE, Marangos PJ. Neuron-specific enolase as an index of neuronal regeneration and reinnervation. *J Neurosci* 1983; 3: 915–23.
24. Tumani H, Otto M, Gefeller O, Wiltfang J, Herrendorf G, Mogge S, et al. Kinetics of serum neuron-specific enolase and prolactin in patients after single epileptic seizures. *Epilepsia* 1999; 40: 713–8.
25. Lee SY, Choi YC, Kim JH, Kim WJ. Serum neuron-specific enolase level as a biomarker in differential diagnosis of seizure and syncope. *J Neurol* 2010; 257: 1708–12.
26. Greffe J, Lemoine P, Lacroix C, Brunon AM, Terra JL, Dalery J, et al. Increased serum levels of neuron-specific enolase in epileptic patients and after electroconvulsive therapy—a preliminary report. *Clin Chim Acta* 1996; 244: 199–208.
27. Vos PE, Lamers KJ, Hendriks JC, van Haaren M, Beems T, Zimmerman C, et al. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Neurology* 2004; 62: 1303–10.
28. Rech TH, Vieira SR, Nagel F, Brauner JS, Scalco R. Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after in-hospital cardiac arrest: a cohort study. *Crit Care* 2006; 10: R133.
29. Wunderlich MT, Ebert AD, 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; 30:1190–5.
30. DeGiorgio CM, Correale JD, Gott PS, Ginsburg DL, Bracht KA, Smith T, et al. Serum neuron-specific enolase in human status epilepticus. *Neurology* 1995; 45: 1134–7.
31. Rabinowicz AL, Correale JD, Bracht KA, Smith TD, DeGiorgio CM. Neuron-specific enolase is increased after nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1995; 36: 475–9.
32. DeGiorgio CM, Gott PS, Rabinowicz AL, Heck CN, Smith TD, Correale JD. Neuron-specific enolase, a marker of acute neuronal injury, is increased in complex partial status epilepticus. *Epilepsia* 1996; 37: 606–9.
33. Tumani H, Otto M, Gefeller O, Wiltfang J, Herrendorf G, Mogge S, et al. Kinetics of serum neuron-specific enolase and prolactin in patients after single epileptic seizures. *Epilepsia* 1999; 40: 713–8.
34. Palmio J, Keränen T, Alapirtti T, Hulkkonen J, Mäkinen R, Holm P, et al. Elevated serum neuron-specific enolase in patients with temporal lobe

- epilepsy: a video-EEG study. *Epilepsy Res* 2008; 81: 155–60.
35. Rabinowicz AL, Correale J, Boutros RB, Couldwell WT, Henderson CW, DeGiorgio CM. Neuron-specific enolase is increased after single seizures during inpatient video/EEG monitoring. *Epilepsia* 1996; 37: 122–5.
 36. Palmio J, Peltola J, Vuorinen P, Laine S, Suhonen J, Keränen T. Normal CSF neuron-specific enolase and S-100 protein levels in patients with recent non-complicated tonic-clonic seizures. *J Neurol Sci* 2001; 183: 27–31.
 37. Büttner T, Lack B, Jäger M, Wünsche W, Kuhn W, Müller T, et al. Serum levels of neuron-specific enolase and s-100 protein after single tonic-clonic seizures. *J Neurol* 1999; 246: 459–61.
 38. Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 1956–60.
 39. Leutmezer F, Wagner O, Baumgartner C. Serum s-100 protein is not a suitable seizure marker in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 1172–4.
 40. Grimpe B, Dong S, Doller C, Temple K, Malouf AT, Silver J. The critical role of basement membrane-independent laminin gamma 1 chain during axon regeneration in the CNS. *J Neurosci* 2002; 22: 3144–60.
 41. Libby RT, Champiaud MF, Claudepierre T, Xu Y, Gibbons EP, Koch M, et al. Laminin expression in adult and developing retinae: evidence of two novel CNS laminins. *J Neurosci* 2000; 20: 6517–28.
 42. Wu Y, Feng Y, Pang JR, Tang M, Liu XY, Li JQ, et al. Study on expression of laminin in patients with intractable epilepsy. *Int J Neurosci* 2009; 119: 2219–27.
 43. Wilczynski GM, Konopacki FA, Wilczek E, Lasiecka Z, Gorlewicz A, Michaluk P, et al. Important role of matrix metalloproteinase 9 in epileptogenesis. *J Cell Biol* 2008; 180: 1021–35.
 44. Yin P, Yang L, Zhou HY, Sun RP. Matrix metalloproteinase-9 may be a potential therapeutic target in epilepsy. *Med Hypotheses* 2011; 76: 184–6.
 45. Leppert D, Leib SL, Grygar C, Miller KM, Schaad UB, Holländer GA. Matrix metalloproteinase (MMP)-8 and MMP-9 in cerebrospinal fluid during bacterial meningitis: association with blood-brain barrier damage and neurological sequelae. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 80–4.
 46. Trysberg E, Blennow K, Zachrisson O, Tarkowski A. Intrathecal levels of matrix metalloproteinases in systemic lupus erythematosus with central nervous system engagement. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: R551–6.
 47. Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2002; 415: 709–12.
 48. Aydin S, Dag E, Ozkan Y, Erman F, Dagli AF, Kilic N, et al. Nesfatin-1 and ghrelin levels in serum and saliva of epileptic patients: hormonal changes can have a major effect on seizure disorders. *Mol Cell Biochem* 2009; 328: 49–56.
 49. Hemmer W, Wallimann T. Functional aspects of creatine kinase in brain. *Dev Neurosci* 1993; 15: 249–60.
 50. Kim DW, Yeo SI, Ryu HJ, Kim JE, Song HK, Kwon OS, et al. Effects of creatine and β -guanidinopropionic acid and alterations in creatine transporter and creatine kinases expression in acute seizure and chronic epilepsy models. *BMC Neurosci* 2010; 11: 141.
 51. Petramfar P, Yaghoobi E, Nemati R, Asadi-Pooya AA. Serum creatine phosphokinase is helpful in distinguishing generalized tonic-clonic seizures from psychogenic nonepileptic seizures and vasovagal syncope. *Epilepsy Behav* 2009; 15: 330–2.
 52. Wyllie E, Lueders H, Pippenger C, VanLente F. Postictal serum creatine kinase in the diagnosis of seizure disorders. *Arch Neurol* 1985; 42: 123–6.
 53. Goksu E, Oktay C, Kilicaslan I, Kartal M. Seizure or syncope: the diagnostic value of serum creatine kinase and myoglobin levels. *Eur J Emerg Med* 2009; 16: 84–6.
 54. Libman MD, Potvin L, Grover SA. Seizure vs. syncope: measuring serum creatine kinase in the emergency department. *J Gen Intern Med* 1991; 6: 408–12.
 55. Neufeld MY, Treves TA, Chistik V, Korczyn AD. Sequential serum creatine kinase determination differentiates vasovagal syncope from generalized tonic-clonic seizures. *Acta Neurol Scand* 1997; 95: 137–9.
 56. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science*. 2005; 310: 996–9.
 57. Hendy GN, Bevan S, Mattei MG, Moulard AJ. Chromogranin A. *Clin Invest Med*. 1995; 18: 47–65.
 58. Kandlhofer S, Hoertnagl B, Czech T, Baumgartner C, Maier H, Novak K, et al. Chromogranins in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41.
 59. Korbonsits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin—a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol*. 2004; 25: 27–68.
 60. Weikel JC, Wichniak A, Ising M, Brunner H, Friess E, Held K, et al. Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003; 284:E407–15.
 61. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*. 2001; 50: 707–9.
 62. Greco R, Latini G, Chiarelli F, Iannetti P, Verrotti A. Leptin, ghrelin, and adiponectin in epileptic patients treated with valproic acid. *Neurology*. 2005; 65: 1808–9.
 63. Obay BD, Tasdemir E, Tumer C, Bilgin HM, Sermet A. Antiepileptic effects of ghrelin on pentylenetetrazole-induced seizures in rats. *Peptides* 2007; 28: 1214–9.
 64. Berilgen MS, Mungen B, Ustundag B, Demir C. Serum ghrelin levels are enhanced in patients with epilepsy. *Seizure*. 2006; 15: 106–11.
 65. Dag E, Aydin S, Ozkan Y, Erman F, Dagli AF, Gurger M. Alteration in chromogranin A, obestatin and total ghrelin levels of saliva and serum in epilepsy cases. *Peptides*. 2010; 31: 932–7.