

Lesław Szydłowski<sup>1</sup>, Iwona Matuszek<sup>2</sup>, Ewa Nowakowska<sup>3</sup>, Aleksandra Morka<sup>4</sup>,  
Bogusław Mazurek<sup>1</sup>, Marek Wites<sup>1</sup>, Joanna Kohut<sup>1</sup>, Halina Jędrzejowska-Szypułka<sup>2</sup>

Received: 04.12.2016

Accepted: 12.04.2016

Published: 30.06.2016

## Wpływ omdlenia u młodocianych na stężenie białka tau w surowicy krwi

### The effects of syncope on serum tau protein levels in adolescents

<sup>1</sup> Klinika Kardiologii Dziecięcej, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Lesław Szydłowski

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Fizjologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska. Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Joanna Lewin-Kowalik

<sup>3</sup> Oddział Kardiologii Dziecięcej, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka w Katowicach, Polska. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Lesław Szydłowski

<sup>4</sup> Klinika Kardiologii Dziecięcej i Kardiologicznej Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie, Wydział Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Janusz Skalski

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Lesław Szydłowski, Klinika Kardiologii Dziecięcej, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka w Katowicach, ul. Medyków 16, 40-752 Katowice, Polska, tel.: +48 32 207 18 55, faks: +48 32 207 18 54, e-mail: szydlowski@interia.pl

<sup>1</sup> Teaching and Research Department of Paediatric Cardiology, Upper Silesian Child Health Centre in Katowice, Medical University of Silesia in Katowice, Poland.

Head of the Department: Professor Lesław Szydłowski, MD, PhD

<sup>2</sup> Teaching and Research Department of Physiology, Medical University of Silesia in Katowice, Poland. Head of Department: Professor Joanna Lewin-Kowalik, MD, PhD

<sup>3</sup> Department of Paediatric Cardiology, Upper Silesian Child Health Centre in Katowice, Poland. Head of the Department: Professor Lesław Szydłowski, MD, PhD

<sup>4</sup> Department of Paediatric Cardiosurgery and Cardiosurgical Intensive Care University Children Hospital, Faculty of Health Sciences, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland.

Head of the Department: Professor Janusz Skalski, MD, PhD

Correspondence: Professor Lesław Szydłowski, MD, PhD, Clinic of Paediatric Cardiology, Silesian Child Health Center in Katowice, Medyków 16, 40-752 Katowice, Poland,

tel.: +48 32 207 18 55, fax: +48 32 207 18 54, e-mail: szydlowski@interia.pl

### Streszczenie

Według nowej definicji z 2009 roku w trakcie omdlenia dochodzi do nagłej, odwracalnej, krótkotrwałej i ustępującej samoistnie utraty przytomności, związanej z chwilowym uogólnionym zmniejszeniem przepływu krwi przez mózg. W czasie omdlenia niedokrwienie mózgu trwa od kilku do kilkunastu sekund. Za pomocą spektroskopii w bliskiej podczerwieni można wykazać wówczas obniżenie zawartości hemoglobiny utlenowanej i wzrost hemoglobiny zredukowanej. Jeżeli przyczyną niedokrwienia jest udar mózgu, wówczas dochodzi do uszkodzenia bariery krew–mózg i przedostania się białka tau do płynu mózgowo-rdzeniowego, którego stężenie może być przydatnym markerem oceny rozległości ogniska niedokrwienia oraz stanowić czynnik rokowniczy. **Celem badań** była analiza, czy w czasie omdlenia dochodzi do wzrostu stężenia białka tau w surowicy, co mogłoby odpowiadać modelowi uszkodzenia mózgu obserwowanego podczas udaru. **Materiał i metody:** Grupa badana liczyła 32, a kontrolna 38 pacjentów (średnia wieku w obydwu grupach wynosiła 15 lat). Omdlenie wywoływano za pomocą stołu pionizacyjnego (tilt test). Test przeprowadzono według protokołu westminsterskiego. Pobierano trzy próbki krwi: wyjściową, a następnie po 6 i 24 godzinach, oznaczając w nich stężenie białka tau. **Wyniki:** Nie wykazano różnic w stężeniu białka tau w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną ( $p > 0,05$ ). **Wnioski:** U młodzieży z omdleniami nie dochodzi do uszkodzenia mózgu w takim zakresie, aby wzrosło znamienne stężenie białka tau w surowicy. Podjęte badania wymagają jednak kontynuacji w celu oceny stężenia tego markera w poszczególnych typach omdleń.

**Słowa kluczowe:** białko tau, omdlenie, młodociany

### Abstract

According to the new (2009) definition, sudden, reversible, short-lasting and spontaneously resolving loss of consciousness associated with a transient, global decrease in cerebral blood flow occurs during syncope. Syncope-associated cerebral ischaemia lasts from a few to several seconds. Near infrared spectroscopy reveals decreased oxygenated haemoglobin and increased reduced haemoglobin levels. If cerebral ischaemia is due to stroke, blood–brain barrier damage and tau protein diffusion into the cerebrospinal fluid occur. Cerebrospinal fluid tau levels can be both, a useful biomarker in the assessment of ischaemic extent and a prognostic factor. **The aim of the study** was to evaluate whether there is an increase in serum tau protein levels during syncope, which could correspond to a stroke model of brain injury. **Material and methods:** The study group included 32 patients, and the control group included 38 patients (mean age for both groups was 15 years). Syncope was induced by tilt table testing. The test was performed according to the Westminster protocol. Three blood samples were collected (at baseline as well as 6 and 24 hours afterwards) to measure tau levels. **Results:** No differences in tau levels were demonstrated between the study group and controls ( $p > 0.05$ ). **Conclusions:** The extent of brain injury in adolescents with syncope is insufficient to induce significantly increased serum tau levels. However, the study should be continued to assess the levels of this marker in different types of syncope.

**Key words:** tau protein, syncope, adolescent

## WSTĘP

**K**ardiolog dziecięcy, podobnie jak lekarz rodzinny czy lekarz pediatra podstawowej opieki zdrowotnej, często konsultuje dzieci, u których występuje utrata przytomności. Lekarzem, który jako pierwszy bada takich pacjentów już w poradni specjalistycznej, jest najczęściej neurolog dziecięcy lub kardiolog. Najczęstszą przyczynę utraty przytomności stanowi omdlenie, którego doświadcza około 15% dzieci i młodzieży w wieku 8–18 lat. Omdlenie należy odróżnić od zasłabnięcia, które jest stanem chwilowej, przemijającej utraty świadomości, jednakże bez utraty pamięci, podczas gdy omdlenie obligatoryjnie wiąże się z niemożliwością zachowania pionowej pozycji ciała oraz niepamięcią<sup>(1–3)</sup>. Większość pacjentów odczuwa tzw. stan przedomdleniowy, który poprzedza omdlenie. W tym czasie zachowany jest jeszcze kontakt słowno-logiczny z chorym, natomiast obniżone jest u niego napięcie mięśniowe. To krótkotrwały i odwracalny stan, ale tylko pod warunkiem, że pacjent przyjmie pozycję horyzontalną. Niedotlenienie mózgu stanowi nieodzowny, a zarazem niekorzystny efekt omdlenia. Nowa definicja zawarta w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących diagnostyki i postępowania w omdleniach jasno precyzuje warunki, jakie musi spełniać utrata przytomności, aby mogła zostać nazwana omdleniem. Zgodnie z nią omdlenie to stan nagłej, odwracalnej, krótkotrwałej i ustępującej samoistnie utraty świadomości, związanej z chwilowym uogólnionym upośledzeniem przepływu krwi przez mózg. Definicja ta jasno rozgranicza omdlenie od utraty świadomości z innych powodów, np. po użyciu narkotyków, kiedy to nie dochodzi do zmniejszenia przepływu mózgowego i przyczyny utraty przytomności są inne<sup>(4)</sup>.

Omdlenia nasilają się u młodzieży w okresie dojrzewania. Z wywiadów od rodziców lub opiekunów można się dowiedzieć, że podobne incydenty występowały również w okresie dojrzewania u najbliższych członków rodziny i ustępowały stopniowo wraz z wiekiem.

Omdlenie trwa zwykle od kilku do kilkunastu sekund i ustępuje samoistnie. Natomiast dłużej trwający stan utraty przytomności ma najczęściej podłoże organiczne i zgodnie z definicją nie jest to już wówczas omdlenie. Jeżeli utrata przytomności pozostawia po sobie jakiegokolwiek ubytki neurologiczne, zawsze należy wziąć pod uwagę przyczynę organiczną, łącznie z udarem mózgu<sup>(1–3)</sup>.

Udar mózgu w wieku dziecięcym zdarza się na szczęście znacznie rzadziej niż u dorosłych i najczęściej spowodowany jest poważnymi schorzeniami, które prowadzą do chwilowego lub stałego wyłączenia części układu naczyniowego doprowadzającego krew do mózgu. Wiąże się to z uszkodzeniem mózgu, co można wykazać za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego<sup>(5–7)</sup>.

W ostatnich latach powstaje coraz więcej prac wskazujących na celowość poszukiwania markerów biochemicznych, które mogłyby pomóc w określeniu stopnia uszkodzenia mózgu w przebiegu udaru niedokrwinnego. Liczni autorzy

## INTRODUCTION

**P**aediatric patients with episodes of loss of consciousness are usually consulted by paediatric cardiologists, family physicians or primary care paediatricians. At a specialist clinic, paediatric neurologist or cardiologist is usually the first physician examining these patients. Syncope, which accounts for about 15% of cases among children and adolescents aged between 8 and 18 years, is the most common cause of the loss of consciousness. However, syncope should be differentiated from fainting. The latter one is a temporary, transient loss of consciousness with no memory loss, whereas syncope is obligatorily associated with the inability to maintain an upright posture and amnesia<sup>(1–3)</sup>. Most patients experience the so-called presyncope, which precedes the actual syncope. This period is characterised by a maintained logical verbal contact with the patient, but the muscle tension is reduced. The state is short-lasting and reversible, but only in horizontal position. Cerebral hypoxia is an indispensable, yet an adverse effect of syncope. The recent definition included in the guidelines of the European Society of Cardiology on the diagnosis and management of syncope clearly specifies the conditions to be met by the loss of consciousness to be qualified as syncope. According to this definition, syncope is a sudden, reversible, short-lasting and spontaneously resolving loss of consciousness associated with a transient global impairment of the cerebral blood flow. This definition clearly differentiates between syncope and the loss of consciousness following e.g. the use of psychoactive substances, when no reduction in cerebral blood occurs and the loss of consciousness is due to different causes<sup>(4)</sup>. Syncope is more common in adolescents during puberty. As reported by parents or guardians, similar incidents occurred among closest relatives (also during puberty) and gradually resolved with age.

Syncope usually lasts from a few to several seconds and resolves spontaneously. Longer states of unconsciousness are usually due to organic factors and, according to the definition, are not classified as syncope. If any neurological deficiencies remain after the loss of consciousness, organic causes, including stroke, should be considered<sup>(1–3)</sup>.

Fortunately, paediatric stroke is significantly less common than adult stroke. It is most often caused by serious diseases leading to temporary or permanent arrest of intracranial circulation. This results in brain damage, as demonstrated by computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI)<sup>(5–7)</sup>.

In recent years, an increasing number of publications have indicated the need to identify biochemical markers that could help determine the degree of brain damage due to ischaemic stroke. A number of authors make a correlation between clinical examination in stroke patients and biochemical markers of brain damage as well as compare the identified changes with CT or MRI findings<sup>(8–12)</sup>. A literature review shows that the S100B protein, whose levels

dokonywać korelacji badania klinicznego u chorych z udarem mózgu z biochemicznymi wykładnikami jego uszkodzenia, jak również porównują wykazane zmiany z obrazem w tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym<sup>(8-12)</sup>. Przeglądając literaturę, można stwierdzić, że najczęściej ocenianym markerem w uszkodzeniu mózgu jest białko S100B, którego stężenie wzrasta już we wczesnym okresie udaru<sup>(13)</sup>. Kolejnym białkiem oznaczanym u osób z chorobami ośrodkowego układu nerwowego jest białko tau, które bierze udział w procesach polimeryzacji tubuliny i stabilizacji mikrotubul poprzez formowanie cytoszkieletu komórek nerwowych. Może ono ulegać wielu niekorzystnym przemianom w przebiegu mutacji i wówczas wykazuje znacznie słabsze wiązanie z mikrotubulami, w wyniku czego dochodzi do osłabienia stabilności komórek nerwowych oraz zaburzeń funkcji neuronów<sup>(8,10,11,14)</sup>.

W ostatnich latach ukazało się wiele doniesień dotyczących nieprawidłowej przemiany białka tau i jego związku z chorobą Alzheimera oraz innymi chorobami układu nerwowego<sup>(15)</sup>. Choroba ta nie dotyczy dzieci ani młodzieży, jednakże podkreśla się znaczenie tego białka w innych jednostkach chorobowych, takich jak choroba Creutzfeldta–Jakoba<sup>(16)</sup>, w ostrym urazie głowy, jak również niektórych stanach niedotlenieniowych mózgu<sup>(10,17)</sup>. Bitsch i wsp. podkreślają znaczenie białka tau w określaniu objętości ogniska udarowego i stopnia deficytu neurologicznego. Wykazali, że łącznie z białkiem S100B stanowi ono przydatny biomarker uwalniany z uszkodzonej tkanki nerwowej<sup>(12)</sup>.

## CEL BADAŃ

Ponieważ w omdleniu występuje przejściowe niedokrwienie mózgu, podjęto badania, aby stwierdzić, czy dochodzi wtedy do uszkodzenia komórki nerwowej i uwolnienia białka tau.

## MATERIAŁ KLINICZNY I METODA BADAŃ

Badaniami objęto 70 dzieci z różnymi typami omdleń diagnozowanych w Katedrze i Klinice Kardiologii Dziecięcej Górnośląskiego Centrum Zdrowia Dziecka w Katowicach. Grupa badana składała się z 32 pacjentów, natomiast kontrolna z 38. Średnia wieku w obydwu grupach wynosiła 15 lat.

## Kryteria włączenia

Do badania zakwalifikowano pacjentów w wieku 14–18 lat, u których wystąpiło omdlenie. Wykluczono inne przyczyny utraty świadomości, takie jak padaczka, zaburzenia endokrynologiczne, zaburzenia metaboliczne, zmiany pourazowe, zabiegi neurochirurgiczne, choroby, guzy i inne schorzenia organiczne mózgu, omdlenia spowodowane nadużywaniem substancji psychotropowych, omdlenia w przypadku zatruc. Każdy badany i jego opiekunowie udzielili pisemnej świadomej zgody na wykonanie badania.

increase already in the early phase of stroke, is the most commonly assessed brain injury marker<sup>(13)</sup>. The tau protein is another protein assayed in patients with central nervous system diseases. Involvement in tubulin polymerisation and microtubule stabilisation via neuronal cytoskeleton formation is the primary physiological function of tau. The protein may be subject to a number of mutation-induced adverse changes and show significantly weaker binding to microtubules, which results in poor stability of neuronal network and an impairment of neuronal function<sup>(8,10,11,14)</sup>. In recent years there have been numerous reports on abnormal tau protein metabolism and its association with Alzheimer's disease and other neurological diseases<sup>(15)</sup>. Although the disease does not affect children or adolescents, the importance of this protein in other diseases, such as Creutzfeldt–Jakob disease<sup>(16)</sup>, acute head injury as well as some of the hypoxic brain states, is emphasised<sup>(10,17)</sup>. Bitsch *et al.* emphasise the role of tau protein in determining the volume of stroke and the degree of neurological deficit. They have shown that, together with S100B protein, it represents a useful biomarker released from damaged neural tissue<sup>(12)</sup>.

## AIM OF THE STUDY

Since syncope is accompanied by transient brain ischaemia, a study was conducted to verify, whether neuronal cell damage and tau protein release occur.

## CLINICAL MATERIAL AND RESEARCH METHODS

The study included 70 children with different types of syncope, diagnosed at the Department of Paediatric Cardiology in the Upper Silesian Child Health Centre in Katowice. The study group included 32 patients; the control group comprised 38 children. Mean age for both groups was 15 years.

## Inclusion criteria

Patients aged 14–18 years who have experienced syncope were enrolled in the study. Other causes of loss of consciousness, such as epilepsy, endocrine disorders, metabolic disturbances, posttraumatic changes, neurosurgeries as well as diseases, tumours and other organic brain conditions, syncope caused by psychoactive substance intake or syncope in poisoning, were excluded. Informed consent of the patient and/or parents/guardians was obtained.

Patients below the age of 14, patients diagnosed with cardiovascular diseases, congenital defects, cardiac arrhythmias as well as those who did not consent to participate in the research projects were excluded from the study. Medical history was collected and physical examination was performed. Next, electrocardiography, echocardiography and, in certain cases, chest radiography were performed.

Do programu nie zakwalifikowano pacjentów w wieku poniżej 14 lat, tych, u których stwierdzono choroby układu krążenia, wady wrodzone, arytmie serca, jak również osoby, które nie wyraziły zgody na uczestniczenie w projekcie badawczym.

Przeprowadzono badanie podmiotowe oraz fizykalne, a następnie wykonano badanie elektrokardiograficzne, echokardiograficzne, a w niektórych przypadkach radiologiczne klatki piersiowej.

W kolejnym etapie wykonano test pochyleniowy (tilt test), przeprowadzony według protokołu westminsterskiego z maksymalnym czasem pionizacji 45 minut. Za dodatni wynik testu uznano wystąpienie omdlenia lub objawów klinicznych prodromalnych. W momencie wystąpienia omdlenia lub objawów zwiastujących natychmiast przerywano test i obniżano stół pionizacyjny do pozycji 0°<sup>(18)</sup>. Każdy pacjent miał założone obwodowe dożylne, jako zabezpieczenie na wypadek konieczności podawania leków w trakcie testu. Równocześnie droga ta służyła do pobrania około 3 ml krwi na EDTA. Pobrana krew była następnie wiorowana przez 15 minut z szybkością 1000 × g w temperaturze 2–8°C, a otrzymane osocze zamrażano w temperaturze –80°C. Następnie w pobranym osoczu oznaczano stężenie białka tau. Badania były wykonywane zestawem ELISA firmy Cloud-Clone Corp. – Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit for Microtubule Associated Protein Tau (MAPT) w Katedrze Fizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

Krew pobierano tuż przed rozpoczęciem testu oraz po 6 i 24 godzinach od pierwszego badania.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach – Uchwała nr KNW/0022/KB1/139/I/12 z dnia 2 grudnia 2012 r.

### Metody analizy statystycznej

Wartości zmierzonych parametrów podano jako średnią arytmetyczną z odchyleniem standardowym. Przed przystąpieniem do analizy różnic zweryfikowano rozkłady zmiennych. Po wykonaniu uzupełniających testów, tj. Kołmogorowa–Smirnowa z poprawką Lillieforsa i W Shapiro–Wilka oraz centralnego twierdzenia granicznego, można przyjąć, że rozkłady mierzonych zmiennych nie odstają istotnie statystycznie od rozkładu normalnego. Do oceny różnic między grupą badaną i kontrolną zastosowano test *t*-Studenta. Wszystkie analizy statystyczne zostały opracowane na poziomie istotności  $\alpha = 0,05$ . Do analiz statystycznych wykorzystano program statystyczny STATISTICA w wersji 10.0.

### WYNIKI BADAŃ

Tuż przed testem pochyleniowym pobrano pierwszą próbkę krwi (tab. 1), w której średnie stężenie białka tau w grupie badanej miało wartość 61,1 pg/ml ± 48,5 pg/ml, natomiast

In the next stage, tilt test was performed in accordance with the Westminster protocol. The subjects were tilted for up to 45 minutes. The test was considered positive if syncope or clinical prodromal signs occurred. If syncope or warning signs were observed, the test was immediately discontinued and the table was lowered to the 0° position<sup>(18)</sup>. Each patient had a peripheral venous catheter inserted in case drug administration was needed during the test. Additionally, this access was used to collect approximately 3 mL of blood with EDTA. The sample was then centrifuged for 15 minutes at the speed of 1,000 × g and at a temperature of 2–8°C. The plasma obtained was frozen at –80°C. Subsequently, serum tau levels were assayed using the ELISA method [Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit for Microtubule Associated Protein Tau (MAPT) by Cloud-Clone Corp.] in the Research Department of Physiology of the Medical University of Silesia in Katowice.

Blood samples were taken directly before the test as well as 6 and 24 hours afterwards.

The study was approved by the Ethics Committee of the Medical University of Silesia in Katowice by virtue of Resolution No KNW/0022/KB1/139/I/12 of 2 December 2012.

### Statistical methods

The values of the parameters in question were expressed as arithmetic means with standard deviation. Variable distribution was verified prior to the difference analysis. After performing supplementary tests, such as the Kolmogorov–Smirnov test with Lilliefors correction and W Shapiro–Wilks test as well as central limit theorem, it can be assumed that variable distributions are not statistically different from the normal distribution. The differences between patients and controls were analysed with the use of the Student's *t*-test. All statistical analyses were performed with the significance level of  $\alpha = 0.05$ . STATISTICA system version 10.0 was used in the statistical analysis.

### RESULTS

First blood samples were collected prior to tilt table testing (Tab. 1). Mean tau levels were 61.1 pg/mL ± 48.5 pg/mL in the study group and 48.6 pg/mL ± 34.7 pg/mL in controls. The values did not differ statistically significantly ( $p = 0.21$ ). The second blood collection was performed after 6 hours; the obtained tau levels were 55.2 pg/mL ± 40.1 pg/mL in the study group and 44.1 pg/mL ± 24.5 pg/mL in controls, and did not differ statistically significantly ( $p = 0.16$ ).

Similar values were obtained after 24 hours. Mean tau levels were 46.6 pg/mL ± 31.1 pg/mL in the study group and 49.1 pg/mL ± 29.8 pg/mL in controls ( $p = 0.73$ ).

### DISCUSSION

Syncope is a completely different disease than ischaemic stroke. These conditions substantially differ from each other

|   |    | Grupa badana <i>N</i> = 32<br><i>Patients N</i> = 32 |           | Grupa kontrolna <i>N</i> = 38<br><i>Controls N</i> = 38 |           | Wartość <i>p</i><br><i>p-value</i> |
|---|----|--|-----------|---|-----------|------------------------------------|
|   |    | Średnia (pg/ml)<br><i>Mean (pg/mL)</i>               | <i>SD</i> | Średnia (pg/ml)<br><i>Mean (pg/mL)</i>                  | <i>SD</i> |                                    |
| Wiek (lata)<br><i>Age (years)</i>                                 |    | 15,06  | 1,26      | 15,63   | 1,49      | 0,09                               |
| Czas pobrania (godz.)<br><i>Time of sample collection (hours)</i> | 0  | 61,1   | 48,5      | 48,6  | 34,7      | 0,21                               |
|   | 6  | 55,2   | 40,1      | 44,1  | 24,5      | 0,16                               |
|   | 24 | 46,6   | 31,1      | 49,1  | 29,8      | 0,73                               |

Tab. 1. Stężenie białka tau w surowicy w grupie badanej i kontrolnej, oznaczone przed wykonaniem tilt testu oraz po 6 i 24 godzinach  
Tab. 1. Serum tau levels before the tilt test as well as 6 and 24 hours afterwards in patients and controls

w grupie kontrolnej – 48,6 pg/ml ± 34,7 pg/ml. Wartości nie różniły się w sposób statystycznie istotny ( $p = 0,21$ ).

Drugie pobranie krwi nastąpiło po 6 godzinach; uzyskane wartości stężenia białka tau w grupie badanej wyniosły 55,2 pg/ml ± 40,1 pg/ml, a w grupie kontrolnej – 44,1 pg/ml ± 24,5 pg/ml i nie różniły się między sobą w istotny sposób ( $p = 0,16$ ).

Podobne wartości uzyskano po 24 godzinach. W grupie badanej średnie stężenia białka miały wartość 46,6 pg/ml ± 31,1 pg/ml, natomiast w grupie kontrolnej – 49,1 pg/ml ± 29,8 pg/ml ( $p = 0,73$ ).

## OMÓWIENIE

Omdlenie jest zupełnie inną jednostką chorobową niż udar niedokrwienny mózgu. Obydwa te stany różnią się zasadniczo ze względu na etiologię, objawy kliniczne, metody diagnostyczne oraz leczenie, jak również ze względu na rokowanie.

W omdleniu dochodzi do krótkotrwałej, ustępującej samoistnie utraty przytomności spowodowanej chwilowym uogólnionym niedokrwieniem mózgu, które nie pozostawia żadnych uszczerbków neurologicznych, podczas gdy w trakcie udaru dochodzi zwykle do długo trwającego niedokrwienia określonej części mózgu, co prawie zawsze wiąże się z różnego stopnia ubytkami neurologicznymi<sup>(1-5,10)</sup>.

Przyczyną omdlenia jest na ogół silnie wyrażona reakcja ze strony układu autonomicznego, natomiast w niektórych przypadkach może być ono spowodowane poważnymi chorobami serca (np. arytmie, wstrząs, zawał mięśnia sercowego). Wówczas jednak utrata świadomości trwa długo (np. podczas wstrząsu hipowolemicznego) i stan taki traci cechy omdlenia, gdyż proces utraty przytomności trwa więcej niż kilkanaście sekund. Natomiast utrata przytomności w udarze niedokrwiennym mózgu spowodowana jest zatorami tętnicy mózgowej doprowadzającym początkowo do niedokrwienia, a następnie do uszkodzenia neuronów. W ostatnich latach ukazało się wiele prac dotyczących poszukiwania markerów biochemicznych uszkodzenia mózgu zarówno w aspekcie stwierdzenia samego uszkodzenia komórek nerwowych, jak i monitorowania przebiegu choroby<sup>(6,8-10)</sup>.

Nie do końca wiadomo, czy w trakcie omdlenia dochodzi do uszkodzenia komórek mózgowych, natomiast

in terms of aetiology, clinical symptoms, diagnostic methods, treatment as well as prognosis.

Syncope involves a short-lasting and spontaneously resolving loss of consciousness due to transient global brain ischaemia without any consequences in the form of neurological impairment, whereas stroke usually involves longer lasting ischaemia in certain brain regions, which almost always leads to neurological deficits of various degrees<sup>(1-5,10)</sup>.

Syncope is usually caused by strong autonomic reaction or, in certain cases, by serious heart diseases (e.g. arrhythmias, shock, myocardial infarction). In such cases, however, the loss of consciousness is long-lasting (e.g. during a hypovolemic shock) and no longer shows the characteristics of syncope since the process of unconsciousness is longer than several seconds. Ischaemic stroke is caused by cerebral artery occlusion, leading to ischaemia followed by neuronal damage.

A number of studies aimed to identify biochemical markers of brain injury, in the aspect of both neuronal damage itself as well as disease monitoring, have been published in recent years<sup>(6,8-10)</sup>.

It is not entirely clear whether neuronal damage occurs during syncope, but there are no doubts about the occurrence of brain ischaemia, as shown by near-infrared spectroscopy (NIRS). It can be shown in the monitoring of syncope that a drop in oxygenated haemoglobin levels and an increase in reduced haemoglobin levels occur already at the onset of the loss of consciousness<sup>(19)</sup>.

The paper presents an assessment of tau protein levels in adolescents with syncope. In recent years there have been numerous reports in world literature on the relationship between tau protein and Alzheimer's disease<sup>(15)</sup>. Furthermore, reports on the role of tau protein in ischaemic stroke have also occurred<sup>(11,12,14,20)</sup>.

In 2015, Tacik *et al.* reported a family history of tauopathy in two patients with a positive family history<sup>(21)</sup>.

Hernández-García *et al.* assessed tau protein in patients with brain damage due to cardiac surgery. Although the authors found this biomarker useful in the assessment of the degree of brain damage, they emphasised that it is a non-specific marker<sup>(22)</sup>.

Tomaszewski investigated tau levels in patients after orthopaedic procedures who developed postoperative cognitive



z całą pewnością dochodzi do niedokrwienia mózgu, co można stwierdzić chociażby przy użyciu metody NIRS (*near-infrared spectroscopy* – spektroskopia w bliskiej podczerwieni). Monitorując przebieg omdlenia, można wówczas wykazać, że już w trakcie rozpoczynającej się utraty świadomości dochodzi do spadku zawartości hemoglobiny utlenowanej i wzrostu zawartości hemoglobiny zredukowanej<sup>(19)</sup>.

Niniejsza praca dotyczy analizy stężenia białka tau u młodzieży z omdleniami. W ostatnich latach w literaturze światowej ukazało się sporo doniesień dotyczących związku tego białka z chorobą Alzheimera<sup>(15)</sup>, jednakże pojawiają się również prace na temat znaczenia białka tau w przebiegu udaru niedokrwinnego<sup>(11,12,14,20)</sup>.

W 2015 roku ukazała się praca Tacika i wsp. dotycząca rodzinnego występowania tauopatii u dwóch pacjentów z pozytywną historią rodzinną<sup>(21)</sup>.

Hernández-García i wsp. badali m.in. białko tau u chorych z uszkodzeniem mózgu w wyniku zabiegu kardiologicznego. Stwierdzili przydatność tego biomarkera w ocenie stopnia uszkodzenia mózgu, jednakże zastrzegają, że nie jest to marker specyficzny<sup>(22)</sup>.

Tomaszewski badał stężenie białka tau u chorych po zabiegach ortopedycznych, u których doszło do pooperacyjnego zaburzenia czynności funkcji poznawczych, będących wyrazem uszkodzenia mózgu. Autor dokonał przeglądu literatury i konkluduje, że wzrost stężenia markerów uszkodzenia mózgu w surowicy krwi wiąże się zarówno ze stopniem uszkodzenia tkanki nerwowej, jak i czasem trwania czynnika uszkadzającego tę tkankę. Natomiast biomarkery wyzwalane są w trakcie przejściowej ischemii mózgu, co w przypadku zabiegów ortopedycznych może objawiać się u pacjentów zaburzeniem czynności poznawczych we wczesnym okresie pooperacyjnym<sup>(23)</sup>. Przydatność oznaczania białka tau stwierdzono także u chorych zatrutych tlenkiem węgla<sup>(24)</sup>, jak również u dzieci z wodogłowieciem i guzem mózgu<sup>(25)</sup>.

Badania własne przedstawione w niniejszej pracy nie wykazały wzrostu stężenia białka tau u młodzieży z omdleniami. Stężenia tego białka tuż przed wykonaniem testu pochyleniowego oraz pobrane w 6. i 24. godzinie nie różniły się istotnie statystycznie od stężeń w grupie kontrolnej. Jak wynika z danych zawartych w tab. 1, stwierdzono jednak duże wartości odchylenia standardowego, co może świadczyć o tym, że w niektórych typach omdleń dochodzi do wzrostu stężenia białka tau.

Niniejsza praca ma pewne ograniczenia. Najważniejszym z nich jest to, że nie dokonano analizy wśród młodocianych i nie wydzielono typów omdleń, tj. odruchowych, ortostatycznych i kardiodepresyjnych. Wynikało to ze zbyt małej liczebności grupy. Nie można wykluczyć, że w przyszłości zostaną wykazane zmiany stężenia białka tau w grupie omdleń kardiodepresyjnych, w których dochodzi do zatrzymania czynności elektrycznej serca na 3–15 sekund, a nawet dłużej. Są to jednak omdlenia najrzadziej występujące u młodzieży, dlatego praca na obecnym etapie zawiera zbyt małą liczbę przypadków.

function impairment due to brain damage. The author performed a literature review and concluded that the increase in the serum markers of brain injury is related to both the degree of neural tissue damage as well as to the duration of the activity of the tissue-damaging agent. Biomarkers are released during transient cerebral ischaemia, which can manifest in orthopaedic surgical patients as an early post-operative cognitive dysfunction<sup>(23)</sup>. The usefulness of tau protein was also reported in patients with carbon monoxide poisoning<sup>(24)</sup> as well as in children with hydrocephalus and brain tumour<sup>(25)</sup>. Our research did not show an increase in tau levels in adolescents with syncope. There were no statistically significant differences in tau levels prior to tilt test and 6/24 hours afterwards compared to the levels in controls. As shown in Tab. 1, high standard deviation values were observed, which may indicate an increase in tau levels in some types of syncope.

The study has some limitations, with the most important being the lack of analysis among adolescents and the lack of specification of syncope types, i.e. reflex, orthostatic, cardiodepressive. This was due to the small population size. It cannot be ruled out that changes in tau levels will be demonstrated in cardiodepressive type of syncope, when cardiac electrical activity arrest occurs for 3–15 seconds or longer. However, this is the least common type of syncope in adolescents; therefore the study currently involves too few cases.

## CONCLUSIONS

There is no increase in tau protein levels that would indicate syncope-related neural tissue damage in adolescents with syncope. However, the study should be continued to assess the levels of this marker in different types of syncope.

### Conflict of interest

*The authors do not report any financial or personal affiliations to persons or organisations that could negatively affect the content of or claim to have rights to this publication.*

### Funding/Support and role of the sponsor

*The study was financed from the funds of the Medical University of Silesia, Katowice, at Poniatowskiego 15, in Poland. Research project No KNW-1-151/P/2/0 of 2014.*

## WNIOSKI

U młodzieży z omdleniami nie dochodzi do zwiększenia stężenia białka tau, które mogłyby wskazywać na uszkodzenie tkanki mózgowej w trakcie omdlenia. Podjęte badania wymagają jednak kontynuacji w celu oceny stężenia tego markera w poszczególnych typach omdleń.

### Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

### Finansowanie

Praca finansowana ze środków Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Katowice, ul. Poniatowskiego 15. Numer projektu KNW-1-151/P/2/0 z 2014 roku.

### Piśmiennictwo / References

- Moodley M: Clinical approach to syncope in children. *Semin Pediatr Neurol* 2013; 20: 12–17.
- Bilewicz-Wyrozumska T, Smoleńska-Petelenz J, Durmała J *et al.*: Ocena próby pionizacyjnej i czynności bioelektrycznej mózgu u dzieci z omdleniami. *Pediatr Pol* 2003; 78: 1041–1045.
- Baran M, Szczepanski W, Bossowski A: Syncope in children and adolescents living in north-eastern Poland – scope of causes. *Adv Med Sci* 2013; 58: 326–330.
- Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart Rhythm Society (HRS); Moya A, Sutton R, Ammirati F *et al.*: Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009; 30: 2631–2671.
- Mckee AC, Daneshvar DH: The neuropathology of traumatic brain injury. *Handb Clin Neurol* 2015; 127: 45–66.
- Bielewicz J, Kurzepa J, Czekajska-Chehab E *et al.*: Does serum Tau protein predict the outcome of patients with ischemic stroke? *Mol Neurosci* 2011; 43: 241–245.
- Zheng GQ, Wang XM, Wang Y *et al.*: Tau as a potential novel therapeutic target in ischemic stroke. *J Cell Biochem* 2010; 109: 26–29.
- Wunderlich MT, Lins H, Skalej M *et al.*: Neuron-specific enolase and tau protein as neurobiochemical markers of neuronal damage are related to early clinical course and long-term outcome in acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108: 558–563.
- Jauch EC, Lindsay C, Broderick J *et al.*: NINDS rt-PA Stroke Study Group: Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator Stroke Study. *Stroke* 2006; 37: 2508–2513.
- Strand T, Alling C, Karlsson B *et al.*: Brain and plasma proteins in spinal fluid as markers for brain damage and severity of stroke. *Stroke* 1984; 15: 138–144.
- Wunderlich MT, Wallech CW, 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: 49–53.
- Bitsch A, Horn C, Kemmling Y *et al.*: Serum tau protein level as a marker of axonal damage in acute ischemic stroke. *Eur Neurol* 2002; 47: 45–51.
- Bloomfield SM, McKinney J, Smith L *et al.*: Reliability of S100B in predicting severity of central nervous system injury. *Neurocrit Care* 2007; 6: 121–138.
- Irving EA, Nicoll J, Graham DI *et al.*: Increased tau immunoreactivity in oligodendrocytes following human stroke and head injury. *Neurosci Lett* 1996; 213: 189–192.
- Pluta R, Ułamek M, Jabłoński M: Alzheimer's mechanisms in ischemic brain degeneration. *Anat Rec (Hoboken)* 2009; 292: 1863–1881.
- Lytyinen J, Sairanen T, Valanne L *et al.*: Progressive stroke-like symptoms in a patient with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Case Rep Neurol* 2010; 2: 12–18.
- Monti G, Tondelli M, Giovannini G *et al.*: Cerebrospinal fluid tau proteins in status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2015; 49: 150–154.
- Lelonek M: Wartość wywiadu, testu pochyleniowego i analizy zmienności rytmu serca w diagnostyce omdleń o niewyjaśnionej etiologii. *Pol Przegl Kardiol* 2004; 6: 69–75.
- De Smet D, Jacobs J, Ameye L *et al.*: The partial coherence method for assessment of impaired cerebral autoregulation using near-infrared spectroscopy: potential and limitations. *Adv Exp Med Biol* 2010; 662: 219–224.
- Dani M, Brooks DJ, Edison P: Tau imaging in neurodegenerative diseases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43: 1139–1150.
- Tacik P, Sanchez-Contreras M, Rademakers R *et al.*: Genetic disorders with tau pathology: a review of the literature and report of two patients with tauopathy and positive family histories. *Neurodegener Dis* 2016; 16: 12–21.
- Hernández-García C, Rodríguez-Rodríguez A, Egea-Guerrero JJ: Brain injury biomarkers in the setting of cardiac surgery: still a world to explore. *Brain Inj* 2016; 30: 10–17.
- Tomaszewski D: Biomarkers of brain damage and postoperative cognitive disorders in orthopedic patients: an update. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 402959.
- Kilicaslan I, Bildik F, Aksel G *et al.*: Serum tau protein level for neurological injuries in carbon monoxide poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2012; 50: 497–502.
- de Bont JM, Vanderstichele H, Reddingius RE *et al.*: Increased total-Tau levels in cerebrospinal fluid of pediatric hydrocephalus and brain tumor patients. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12: 334–341.