

Lesław Szydłowski<sup>1</sup>, Iwona Matuszek<sup>2</sup>, Ewa Nowakowska<sup>3</sup>,  
Aleksandra Morka<sup>4</sup>, Halina Jędrzejowska-Szypułka<sup>2</sup>

Received: 27.11.2015  
Accepted: 18.12.2015  
Published: 31.03.2016

## Stężenie białka S100B w surowicy krwi u młodzieży z omdleniami

### Serum S100B protein concentration in adolescents with syncope

<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 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego 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 Kardiochirurgii Dziecięcej i Kardiochirurgicznej Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie, Wydział Lekarski 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 the 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 Medicine 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 Centre 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

**Wprowadzenie:** Dzieci i młodociani z omdleniami są częstymi pacjentami w poradni lekarza rodzinnego lub pediatry w podstawowej opiece zdrowotnej. W czasie omdlenia dochodzi do nagłej, odwracalnej, krótkotrwałej i ustępującej samoistnie utraty przytomności, związanej z chwilowym zmniejszeniem przepływu krwi przez mózg. Model zaburzeń metabolicznych i klinicznych w wyniku niedokrwienia mózgu został dobrze opracowany u chorych z udarem mózgu. Z powodu niedotlenienia podczas udaru dochodzi do rozszczelnienia bariery krew–mózg, w wyniku czego w płynie mózgowo-rdzeniowym pojawia się białko S100B, którego stężenie wzrasta wraz z rozległością obszaru uszkodzenia. **Celem badań** była ocena, czy u młodocianych z omdleniami dochodzi do podwyższenia stężenia białka S100B w surowicy krwi. **Materiał i metody:** Analizą objęto 70 młodocianych w wieku 14–18 lat (średnia 15,5 roku), w tym 32 z omdleniami oraz 38 z grupy kontrolnej. Zasadniczym badaniem diagnostycznym był test pochyleniowy (tilt test), przeprowadzany według protokołu westminsterskiego. W celu oznaczenia stężenia białka S100B krew pobierana była tuż przed tilt testem, po 6 oraz 24 godzinach od badania wyjściowego. **Wyniki:** Nie stwierdzono różnic w stężeniu białka S100B w pomiarze wyjściowym, po 6 i 24 godzinach w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. **Wnioski:** Otrzymane wyniki nie potwierdzają hipotezy, że u młodocianych w trakcie omdlenia dochodzi do uszkodzenia tkanki mózgowej, wyrazem czego miałyby być podwyższenie stężenia białka S100B w surowicy. Projekt badawczy wymaga kontynuacji i przeprowadzenia analizy z uwzględnieniem różnych typów omdleń, szczególnie kardiodepresyjnych, podczas których następuje asystolia serca trwająca 3–15 sekund, a nawet dłużej.

**Słowa kluczowe:** omdlenie, białko S100B, stan przedomdleniowy, młodociani

### Abstract

**Introduction:** Children and adolescents with syncope are frequent patients in a general practitioner's or paediatrician's office. Syncope is a sudden, reversible, short and spontaneously resolving loss of consciousness associated with transient global cerebral hypoperfusion. The pattern of metabolic and clinical disorders resulting from brain ischaemia has been well described in patients with cerebral stroke. Due to brain ischaemia during stroke, the blood–brain barrier is broken down, which results in the appearance of S100B protein in the cerebrospinal fluid. Its concentration increases with increasing extent of ischaemia. **The aim of the study** was to assess whether adolescents with syncope present elevated serum S100B protein concentrations. **Material and methods:** The analysis involved 70 adolescents at 14–18 years of age (average age: 15.5), including 32 syncope patients and 38 controls. The basic diagnostic test was a tilt test performed in accordance with the Westminster protocol. S100B assay was conducted by collecting blood samples directly before a tilt test as well as 6 and

24 hours afterwards. **Results:** There were no differences between patients and controls in S100B levels at baseline and after 6 and 24 hours. **Conclusions:** The results of the study do not confirm the hypothesis that during syncope in adolescents, the brain tissue becomes damaged, which would be indicated by elevated serum S100B protein level. This research project requires continuation, and further analyses should be conducted taking into account various types of syncope, particularly the cardioinhibitory one, during which cardiac asystole of 3–15 seconds (or even longer) is observed.

**Key words:** syncope, S100B protein, presyncope, adolescent

## WSTĘP

Omdlenia są często występującą dolegliwością, pojawiają się zwykle u młodzieży w okresie dojrzewania i najczęściej mają łagodny przebieg<sup>(1–5)</sup>. Wystąpienie pierwszego omdlenia w życiu zawsze stanowi dla dziecka, jak również dla jego opiekunów poważny problem, gdyż od tego momentu nigdy nie wiadomo, kiedy nastąpi po raz kolejny. W 2009 roku ustalono nową definicję omdleń oraz kryteria diagnostyczne, wprowadzając pojęcie tzw. T-LOC (*transient loss of consciousness*). Nowa definicja wskazuje warunki, które muszą być spełnione, aby utrata przytomności została uznana za omdlenie. A zatem jest to stan, w którym dochodzi do 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, w przypadku którego nie dochodzi do zmniejszenia przepływu mózgowego i przyczyny utraty przytomności są inne<sup>(6–10)</sup>.

Uważa się, że kolejne, następujące po poprzednim omdleniu w większym lub mniejszym stopniu może doprowadzać do mikrouszkodzeń mózgu. Ponadto, jeżeli omdlenie przebiega bez objawów prodromalnych, dość często dochodzi do urazów głowy, których dzieci doznają w trakcie upadku. Korzystne jest zatem, jeżeli dzieci mają objawy zwiastunowe i potrafią przewidzieć zbliżającą się utratę przytomności, ponieważ zostaje wtedy wystarczająco dużo czasu, aby zapobiec omdleniu lub zminimalizować jego skutki poprzez przyjęcie pozycji horyzontalnej. W wielu przypadkach pozwala to uniknąć niebezpiecznych urazów, szczególnie głowy, ale także innych części ciała.

Przykładem zmian patofizjologicznych w mózgu w następstwie niedokrwienia jest udar, który doprowadza do rozszerzenia bariery krew–mózg, wynikiem czego jest pojawienie się w płynie mózgowo-rdzeniowym białka S100B<sup>(11–18)</sup>.

Znaczenie białka S100B w udarach niedokrwiniennych mózgu znane jest od lat. Istnieje wiele opracowań dotyczących znaczenia monitorowania za pomocą tego markera zarówno udaru mózgu, jak i konsekwencji klinicznych w długofalowych obserwacjach. Pomiar stężenia białka S100B okazały się bardzo przydatne, gdyż umożliwiają ocenę dynamiki zmian, jak również stanowią cenny wskaźnik prognostyczny. Dawniej wykonywane były tylko w płynie mózgowo-rdzeniowym, natomiast dzisiaj opracowano nowe

## INTRODUCTION

Syncope is a common condition that usually appears in adolescence during puberty. It is mostly of a mild course<sup>(1–5)</sup>. The first episode of syncope always constitutes a serious problem both for the child and their guardians since, from then on, it is never known when it might occur again. In 2009, a new definition of syncope was proposed and new diagnostic criteria were established, which introduced the term T-LOC (*transient loss of consciousness*). The new definition specifies conditions that must be met to classify loss of consciousness as syncope. Syncope is a sudden, reversible, short-term and spontaneously resolving loss of consciousness associated with transient global hypoperfusion of the brain. This definition clearly separates syncope from loss of consciousness for other causes, e.g. drug-induced, in which case there is no cerebral circulation impairment and the causes of loss of consciousness are different<sup>(6–10)</sup>.

It is believed that the next, or the following, syncope can, to a greater or lesser extent, lead to brain microdamage. Moreover, if syncope is not preceded with prodromal symptoms, head injuries sustained upon falling are common. It is better if children experience warning symptoms and are able to predict imminent loss of consciousness. In such a situation, there is still enough time to prevent syncope or minimize its effects by assuming a horizontal position. This helps avoid dangerous injuries, particularly of the head, but also of other parts of the body.

An example of pathophysiological changes in the brain that are a consequence of ischaemia is stroke which leads to the breakdown of the blood–brain barrier. This results in the appearance of S100B protein in the cerebrospinal fluid<sup>(11–18)</sup>. The role of S100B protein in ischaemic strokes has been known for years. There are multiple reports on the role of this marker in the monitoring of stroke and clinical consequences in long-term observations. The S100B assay has proven to be very helpful since it enables assessment of the dynamics of changes and is a valuable prognostic indicator. Such tests used to be conducted only from the cerebrospinal fluid. Currently, however, there are new highly sensitive tests enabling S100B protein to be tested from blood serum<sup>(14,15,17)</sup>.

## AIM OF THE STUDY

The aim of the study was to verify the hypothesis that children and adolescents with syncope present elevated serum

testy cechujące się wysoką czułością, dzięki czemu można oznaczać białko S100B także w surowicy krwi<sup>(14,15,17)</sup>.

## CEL BADAŃ

Celem badania było sprawdzenie hipotezy, że u dzieci i młodzieży z omdleniami dochodzi do podwyższenia stężenia białka S100B w surowicy, co mogłoby odpowiadać modelowi niedokrwienia mózgu w przypadku udokumentowanych udarów.

## MATERIAŁ KLINICZNY I METODA BADAŃ

Analizą objęto 70 młodocianych w wieku 14–18 lat diagnozowanych w Klinice Kardiologii Dziecięcej Górnośląskiego Centrum Zdrowia Dziecka w Katowicach w okresie od 2012 do 2015 roku. Grupę badaną stanowiło 32 pacjentów (średnia wieku 15 lat), natomiast grupa kontrolna została wyłoniona spośród tych, którzy podczas testu pochyleniowego (tilt test) nie wykazywali objawów omdlenia, i włączono do niej 38 pacjentów w tym samym wieku.

Kryteria włączenia do badań:

- wiek pomiędzy 14. a 18. rokiem życia;
- udokumentowane w wywiadzie omdlenie z pełną utratą świadomości;
- wykluczenie innych przyczyn utraty świadomości, takich jak padaczka, zaburzenia endokrynologiczne, zaburzenia metaboliczne, zmiany pourazowe, zabiegi neurochirurgiczne, jak również choroby, guzy i inne schorzenia organiczne mózgu, omdlenia spowodowane nadużywaniem substancji psychotropowych, omdlenia w przypadku zatrucia;
- świadoma zgoda pacjenta lub/i rodziców/opiekunów na wykonanie badania.

Kryteria wykluczenia:

- brak zgody na badanie oraz którykolwiek ze stanów wymienionych powyżej;
- stwierdzone choroby układu krążenia, wady wrodzone, arytmie serca;
- przerwanie testu na życzenie pacjenta.

U wszystkich badanych przeprowadzono badanie podmiotowe, ze szczególnym uwzględnieniem dotychczasowego przebiegu choroby (liczba i rodzaj omdleń w ostatnim czasie), wywiad rodzinny i społeczny. Badaniem fizykalnym oraz badaniami pomocniczymi (elektrokardiografia – EKG, badanie echokardiograficzne, a w niektórych przypadkach radiologiczne klatki piersiowej) wykluczono wadę wrodzoną serca lub inne nieprawidłowości układu sercowo-naczyniowego.

Zasadniczym badaniem diagnostycznym był test pochyleniowy (tilt test), przeprowadzony według protokołu westminsterskiego. Pacjenta układano na stole do testu pochyleniowego, a następnie stół pionizowano do kąta 60° w stosunku do podstawy. Maksymalny czas pionizacji wynosił 45 minut. Za dodatni wynik testu pochyleniowego uznano wystąpienie omdlenia lub objawów klinicznych

S100B levels, which could correspond to the brain ischaemic pattern in documented strokes.

## CLINICAL MATERIAL AND RESEARCH METHODS

The analysis involved 70 adolescents, aged 14–18, diagnosed in 2012–2015 in the Department of Paediatric Cardiology of the Upper Silesian Child Health Centre in Katowice, Poland. Syncope patients comprised 32 individuals (mean age 15). The controls were selected from those who showed no signs of syncope in a tilt test; in total 38 controls at the same age were included.

Inclusion criteria:

- age between 14–18;
- documented history of syncope with complete loss of consciousness;
- ruling out 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;
- informed consent of the patient and/or parents/guardians to the test.

Exclusion criteria:

- no consent to the test or failure to meet any of the conditions listed above;
- diagnosis of a cardiovascular disease, congenital defect, cardiac arrhythmias;
- stopping the test at patient's request.

Medical, family and social history was taken from all patients with particular attention paid to previous syncope episodes (number and type of recent episodes). Physical examination and supplementary tests (electrocardiography – ECG, echocardiography and, in certain cases, chest radiograph) were performed to rule out congenital cardiac defects or other cardiovascular abnormalities.

The basic diagnostic test was a tilt test performed in accordance with the Westminster protocol. The patient was placed on a tilt test table which was then tilted upright to the angle of 60°. The maximum time of remaining in such an upright position was 45 minutes. The test was considered positive if syncope or clinical prodromal signs, such as bradycardia, blood pressure drop, vision disorders, feeling of discomfort, scotoma, weakness, speech disorders, sweating or anxiety, occurred<sup>(19–21)</sup>. Each patient had a continuous ECG activity monitored with a Holter device and blood pressure was taken. The examination was completely secured from the medical point of view; a nurse and a doctor were present. The room in which the test was conducted was fully secured in case any intervention, which might be needed in cardioinhibitory syncope, was necessary. If syncope or warning signs were observed, the test was stopped and the table was lowered to the 0° position (horizontal). Each patient had a peripheral venous catheter

prodromalnych, takich jak bradykardia, spadek ciśnienia tętniczego, zaburzenia widzenia, uczucie dyskomfortu, mroczki przed oczami, uczucie osłabienia, zaburzenia mowy, potliwość czy niepokój<sup>(19–21)</sup>. U każdego pacjenta monitorowano ciągle zapis EKG metodą Holtera oraz dokonywano pomiaru ciśnienia tętniczego. Badanie przebiegało w warunkach pełnego zabezpieczenia medycznego, obecni byli podczas niego pielęgniarka oraz lekarz. Pomieszczenie, w którym przeprowadzono test, w pełni zabezpieczono na wypadek konieczności podjęcia interwencji, co może się zdarzać np. w omdleniach kardiodepresyjnych. W przypadku wystąpienia omdlenia lub objawów zwiastujących natychmiast przerywano test i stół był obniżany do pozycji 0° (horyzontalnej). Każdemu pacjentowi zakładano wcześniej obwodowe dożylne, jako zabezpieczenie na wypadek konieczności podawania leków w trakcie testu (np. w przypadku reakcji kardiodepresyjnej). Równocześnie droga ta służyła do pobrania około 3 ml krwi na EDTA. Pobrana krew była następnie wirowana przez 15 minut z szybkością 1000 × g w temperaturze 2–8°C, a otrzymane osocze zamrażano w temperaturze –80°C. Następnie w próbkach oznaczano białko S100B metodą ELISA (ELISA S100B firmy Cloud-Clone Corp.) w Katedrze Fizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Krew pobierano tuż przed rozpoczęciem testu, po 6 oraz 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 02.12.2012 r.

### Metody analizy statystycznej

W celu opracowania analiz statystycznych wykorzystano program statystyczny STATISTICA w wersji 10.0. Wartości zmierzonych parametrów podano jako średnią arytmetyczną z odchyleniem standardowym. Przed przystąpieniem do analizy różnic zweryfikowano rozkłady zmiennych. Po wykonaniu uzupełniających testów, tj. Kolmogorowa–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  $\alpha = 0,05$ .

### WYNIKI BADAŃ

Grupa badana i kontrolna nie różniły się w zakresie wieku ( $p = 0,09$ ). Wyniki analizy przedstawiono w tab. 1. Średnie stężenie białka S100B w grupie badanej, pobranego tuż przed tilt testem (czas „0”), miało wartość  $5,41 \pm 3,20$  ng/ml, natomiast w grupie kontrolnej  $5,14 \pm 3,05$  ng/ml. Wartości nie różniły się między sobą w sposób istotny statystycznie ( $p = 0,71$ ).

inserted in case drug administration was needed during the test (e.g. during a cardioinhibitory reaction). 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  $1,000 \times g$  and at a temperature of 2–8°C. The plasma obtained was frozen in –80°C. Subsequently, S100B protein was assayed using the ELISA method (ELISA S100B 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

In the statistical analysis, the STATISTICA system version 10.0 was used. 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–Wilk 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  $\alpha = 0.05$ .

### TEST RESULTS

The controls and patients were not different in terms of age ( $p = 0.09$ ). The results of the analysis are presented in Tab. 1. The mean level of S100B protein in patients, measured in samples collected directly before the test (point “0”), was  $5.41 \pm 3.20$  ng/ml, whereas in controls:  $5.14 \pm 3.05$  ng/ml. The values were not different in a statistically significant way ( $p = 0.71$ ).

The tests conducted 6 hours after syncope did not demonstrate significant differences in S100B levels between patients and controls ( $4.50 \pm 2.94$  ng/ml and  $4.95 \pm 2.48$  ng/ml, respectively) ( $p = 0.48$ ).

Similar results were obtained 24 hours after the first test. The mean level of S100B protein in patients was  $4.82 \pm 3.62$  ng/ml, and in controls:  $4.79 \pm 3.16$  ng/ml; no statistically significant differences were found ( $p = 0.96$ ).

### DISCUSSION

By definition, syncope is associated with global, short, transient and reversible cerebral hypoperfusion. These features distinguish syncope from other serious diseases, e.g. ischaemic stroke, the consequences of which are often dramatic. Brain ischaemia can last for several to a dozen or so seconds.

		Grupa badana N = 32 Patients N = 32		Grupa kontrolna N = 38 Controls N = 38		Wartość p p-value
		Średnia (ng/ml) Mean (ng/ml)	SD	Średnia (ng/ml) Mean (ng/ml)	SD	
Wiek (lata) Age (years)		15,06	1,26	15,63	1,49	0,09
Czas pobrania (godz.) Time of sample collection (hours)	0	5,41	3,20	5,14	3,05	0,71
	6	4,50	2,94	4,95	2,48	0,48
	24	4,82	3,62	4,79	3,16	0,96

Tab. 1. Stężenie białka S100B w surowicy oznaczane przed wykonaniem tilt testu oraz po 6 i 24 godzinach w grupie badanej i kontrolnej  
Tab. 1. Serum S100B levels before the tilt test as well as 6 and 24 hours afterwards in patients and controls

Badania pobrane w 6 godzin po omdleniu również nie wykazywały istotnych różnic stężenia białka S100B w grupie badanej ( $4,50 \pm 2,94$  ng/ml) w porównaniu z kontrolną ( $4,95 \pm 2,48$  ng/ml) ( $p = 0,48$ ).

Podobne wyniki uzyskano po 24 godzinach, przy czym w grupie badanej średnie stężenie białka S100B miało wartość  $4,82 \pm 3,62$  ng/ml, a w grupie kontrolnej  $4,79 \pm 3,16$  ng/ml; wartości te nie różniły się w sposób statystycznie istotny ( $p = 0,96$ ).

## OMÓWIENIE

Omdlenie (z definicji) związane jest z uogólnionym, krótkotrwałym, przejściowym i odwracalnym zmniejszeniem ukrwienia mózgu. Te cechy odróżniają omdlenie od innych poważnych schorzeń, np. od udaru niedokrwienego mózgu, w przypadku którego następstwa niedokrwienia często są dramatyczne.

Niedokrwienie mózgu może trwać kilka do kilkunastu sekund, ale niekiedy znacznie dłużej. W takich przypadkach może wystąpić niedotlenienie tkanek mózgu, w wyniku którego dochodzi do uszkodzenia komórek nerwowych oraz następstw klinicznych - ich nasilenie związane jest z rozległością obszaru tkanki objętej uszkodzeniem, jak również możliwościami adaptacyjnymi krążenia mózgowego.

Zatrzymanie przepływu mózgowego doprowadza w ciągu zaledwie 10 sekund do niewydolności metabolicznej tkanek mózgu. Jeżeli zostanie bardzo szybko przywrócone, wówczas następuje powrót funkcji mózgu, natomiast dłużej trwające zaburzenie perfuzji doprowadza do uszkodzenia i obumierania neuronów.

Uogólnione obniżenie przepływu mózgowego może być wywołane różnymi czynnikami. Z przyczyn kardiologicznych powodem bywa m.in. obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, co może się zdarzyć w niemiarowości serca, wstrząsie pokrwotocznym czy zawale mięśnia sercowego<sup>(6-10)</sup>.

Inną patologią jest niedokrwienie ogniskowe, które dotyczy tylko pewnej części mózgu i najczęściej jest wynikiem zawału mózgu w przebiegu chorób lub zatorów naczyń mózgowych. Materiałem zatorowym mogą być skrzepiny lub wegetacje z proksymalnych odcinków naczyń tętniczych albo samego serca, ale także powietrze, które przedostało się do krwi w czasie zabiegów wewnątrznaczyniowych.

Sometimes, however, it is much longer. In such cases, brain tissue hypoxia may occur leading to neuron damage and resulting in clinical consequences, the intensity of which depends on the extent of damaged tissue and adaptation capacity of cerebral circulation.

Discontinuation of brain blood flow leads to brain metabolic insufficiency within only 10 seconds. If blood flow is rapidly restored, brain functions return. However, longer perfusion disturbance leads to damage and death of neurons. Global cerebral hypoperfusion can be caused by various factors. Cardiac causes include a drop in arterial pressure, which can take place in arrhythmias, haemorrhagic shock or myocardial infarction<sup>(6-10)</sup>.

Focal brain ischemia is a different pathology. In this case, ischaemia is limited to a certain area and is usually a consequence of brain infarction in the course of diseases or brain embolism. Embolic materials can be blood clots or vegetations from proximal segments of arterial vessels or from the heart itself as well as air which got into blood during intravascular procedures.

Brain oxygenation can be examined with the use of the NIRS method (near-infrared spectroscopy) introduced by Frans F. Jobsis in 1977. It makes use of a physical phenomenon which consists in the fact that near-infrared radiation is absorbed in tissues that contain chromophores whose absorption depends on their oxygenation. Various near-infrared wavelengths are absorbed in a specific way by individual chromophores. This phenomenon occurs in the near-infrared range since waves with a length of 700–1,000 nm penetrate tissues better than visible light<sup>(22)</sup>.

Brain ischaemia results in neuron and glial cell apoptosis as well as breakdown of the blood-brain barrier which results in a release of S100B protein. It is initially released to the cerebrospinal fluid, and later its elevated levels can be detected in blood serum.

This marker can also be observed in other conditions, for instance in head injuries or encephalitis and/or meningitis<sup>(11-13,15)</sup>.

Many authors have examined S100B concentrations in various conditions. They have attempted to correlate this marker with the clinical state, complications and late disease consequences. Kępa and Oczko-Grzesik studied S100B levels in

Oksygenację mózgu można zbadać za pomocą metody NIRS (*near-infrared spectroscopy*), która została wprowadzona przez Fransa F. Jobsisa w 1977 roku. Wykorzystuje się w niej zjawisko fizyczne polegające na tym, że promieniowanie świetlne z zakresu bliskiej podczerwieni jest absorbowane w tkankach zawierających chromofory, których właściwości absorpcyjne zależą od ich oksygenacji. A zatem fale świetlne o różnych długościach są specyficznym absorbowane przez poszczególne chromofory. Opisujące zjawisko przebiega w zakresie widma bliskiej podczerwieni, gdyż fale o długościach 700–1000 nm łatwiej przenikają przez tkanki niż światło widzialne<sup>(22)</sup>.

Na skutek niedokrwienia mózgu dochodzi do apoptozy komórek glejowych, neuronów i naruszenia bariery krew–mózg, w wyniku czego uwalniane jest białko S100B – początkowo do płynu mózgowo-rdzeniowego, a w kolejnym etapie podwyższone stężenie białka można stwierdzić również w surowicy krwi.

Marker ten pojawia się także w innych stanach chorobowych: w obrażeniach czaszkowo-mózgowych czy w zapaleniu mózgu lub/i opon mózgowych<sup>(11–13,15)</sup>.

Wielu autorów badało stężenie białka S100B w różnych stanach chorobowych. Dokonywali oni korelacji tego markera ze stanem klinicznym, jak również z powikłaniami oraz odległymi następstwami choroby. Kępa i Oczko-Grzesik badali białko S100B w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych z bakteryjnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. Uzyskane wyniki miały istotne znaczenie prognostyczne u tych pacjentów. Autorzy stwierdzili najwyższe wartości białka u chorych w najcięższym stanie klinicznym. Konkludują, że może to mieć związek z uszkodzeniem istoty białej oraz komórek glejowych w następstwie zakażenia bakteryjnego. W trakcie pozytywnej reakcji na leczenie stężenie białka S100B w płynie mózgowo-rdzeniowym systematycznie obniżało się, podczas gdy u pacjentów najcięższych, jak również u tych, którzy zmarli, nie zanotowano obniżenia stężenia tego białka w porównaniu z badaniem wykonanym na początku choroby. Autorzy uznali monitorowanie stężenia białka S100B w płynie mózgowo-rdzeniowym za wartościowe i przydatne w kontrolowaniu przebiegu i leczenia ropnych zapaleń opon mózgowych i mózgu<sup>(23)</sup>. Mercier i wsp. przeprowadzili dwa randomizowane badania z udziałem 1862 pacjentów, podczas których analizowali znaczenie białka S100B u chorych z udarem mózgu i wykazali, że monitorowanie stężenia tego markera jest wysoce przydatne w ustaleniu długofalowego rokowania u tych chorych. Jeżeli stężenie białka S100B obniża się w kolejnych badaniach, może to sugerować dobre prognozy dla pacjenta, natomiast utrzymywanie się wysokiego stężenia białka w pierwszych godzinach i kolejnych dniach może świadczyć o złym rokowaniu, które pogarsza się tym bardziej, im wyższe jest jego stężenie<sup>(11)</sup>.

Nowoczesne metody obrazowania, tj. tomografia komputerowa (*computed tomography*, CT) oraz rezonans magnetyczny (*magnetic resonance imaging*, MRI), są dziś ogólnodostępne. Techniki te pozwalają na szybką i wiarygodną

the cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis and encephalitis. The results had a significant predictive value in these patients. The authors detected the highest levels of this protein in patients in the most serious clinical state. They conclude that this can be associated with white matter and glial cell injury secondary to a bacterial infection. As a positive therapeutic response was observed, the concentration of S100B in the cerebrospinal fluid gradually decreased, whereas in the most gravely ill patients and in those who died there was no decline in S100B levels compared with the test conducted at the onset of the disease. The authors concluded that the monitoring of S100B levels in the cerebrospinal fluid was valuable and useful in controlling the course and treatment of purulent meningitis and encephalitis<sup>(23)</sup>. Mercier *et al.* conducted two randomised studies, including 1,862 patients, in which they analysed the relevance of S100B protein in stroke. The study revealed that the monitoring of this marker is highly useful in making a long-term prognosis in these patients. A decrease in S100B levels in consecutive tests may suggest good prognosis for the patient, whilst its persisting high level in the first hours and the next days might suggest poor prognosis; the higher the level, the worse the prognosis<sup>(11)</sup>.

Today, modern imaging methods, such as computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI), are widely available. These modalities enable rapid and reliable assessment of the extent of stroke and evaluation of brain perfusion. They can help a neurologist or neurosurgeon assess the brain at a given moment, and subsequent examinations allow him or her to verify the dynamics of the process. Moreover, a comparison of current images with archival ones enables instantaneous assessment of which brain regions are damaged and to what degree. This is significant when assessing patient's clinical state and in the medicolegal aspects. A routine assay of an injury marker, i.e. S100B protein, is performed in numerous centres after conducting CT or MRI in patients with ischaemic stroke. However, its usefulness in children has not been determined yet and requires further investigation, which is indicated by Piazza *et al.*<sup>(24)</sup>

This study has found that adolescents during the episode of syncope do not present statistically significant differences in S100B concentrations compared with controls ( $p > 0.05$ ). It seems then that it is noteworthy information since it contradicts the common stereotype that syncope can be conductive to brain tissue microdamage. This study has certain limitations. The major one is a small sample which does not enable three types of syncope, i.e. reflex, orthostatic and cardiovascular, to be distinguished and classified into groups, as specified in the new guidelines of 2009<sup>(6,7)</sup>.

More studies will probably show differences in S100B protein levels in adolescents depending on the type of syncope. The cardioinhibitory type is a particular type of syncope since it can be accompanied by asystole lasting for 3–15 seconds (or even longer). Cerebral hypoperfusion can lead to a significant release of S100B protein to blood. These studies will therefore be continued.

ocenę rozległości udaru, jak również ocenę unaczynienia, które doprowadziło do udaru. Korzystając z nich, neurolog czy neurochirurg mają możliwość oceny mózgu w danym momencie, a kolejne badania pozwalają na dokładną weryfikację dynamiki procesu chorobowego. Co więcej, porównanie obrazów aktualnych z archiwalnymi pozwala na natychmiastową ocenę, które obszary mózgu są uszkodzone i w jakim zakresie. Ma to duże znaczenie w ocenie stanu klinicznego pacjenta, jak również w aspekcie sądowno-lekarskim. W wielu ośrodkach w przypadku udaru niedokrwiennego mózgu po wykonaniu CT lub MRI rutynowo oznacza się także marker uszkodzenia, tj. białko S100B. U dzieci przydatność tego oznaczenia nie jest jeszcze jednoznacznie określona i wymaga dalszych badań, na co wskazują Piazza i wsp.<sup>(24)</sup>

W niniejszej pracy stwierdzono, że u młodocianych w trakcie omdlenia nie ma istotnych statystycznie różnic w stężeniu białka S100B w porównaniu z grupą kontrolną ( $p > 0,05$ ).

Wydaje się więc, że jest to wartościowa obserwacja, przeczy bowiem panującemu stereotypowi, że w trakcie omdlenia może dochodzić do mikrouszkodzeń tkanki mózgowej. Praca ta ma jednak pewne ograniczenia; głównym jest mała liczebność grupy badanej, która nie zezwala na wydzielenie trzech typów omdleń kwalifikowanych do grup zgodnie z nowymi wytycznymi z 2009 roku, tj. odruchowych, ortostatycznych oraz sercowo-naczyniowych<sup>(6,7)</sup>.

Prawdopodobnie wraz z większą liczbą badań możliwe będzie wykazanie różnic w stężeniu białka S100B u młodocianych w zależności od typu omdlenia. Szczególną grupą omdleń jest typ kardiodepresyjny, w którym dochodzi do asystolii trwającej 3–15 sekund, a nawet dłużej. Spadek przepływu mózgowego może doprowadzić do znamiennego uwalniania białka S100B do krwi. Badania te będą więc kontynuowane.

## WNIOSKI

Otrzymane na tym etapie wyniki nie potwierdzają hipotezy, że u młodocianych w trakcie omdlenia dochodzi do uszkodzenia tkanki mózgowej, wyrazem czego miałyby być podwyższenie stężenia białka S100B w surowicy<sup>(25)</sup>.

### 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.*

### Źródło finansowania

*Praca finansowana ze środków Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Katowice ul. Poniatowskiego 15. Nr projektu KNW-1-151/P/2/0 z 2012 r.*

## CONCLUSIONS

The results obtained at this stage do not confirm the hypothesis that brain tissue is damaged during syncope in adolescents, which would be indicated by elevated levels of serum S100B protein<sup>(25)</sup>.

### 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 2012.*

## Piśmiennictwo / References

- Moodley M: Clinical approach to syncope in children. *Semin Pediatr Neurol* 2013; 20: 12–17.
- Ikiz MA, Cetin II, Ekici F *et al.*: Pediatric syncope: is detailed medical history the key point for differential diagnosis? *Pediatr Emerg Care* 2014; 30: 331–334.
- Rękawek J, Bieganowska K, Brzezińska-Paszke M *et al.*: Przyczyny omdleń u dzieci leczonych w kardiologicznym ośrodku referencyjnym. *Pediatr Pol* 2005; 80: 861–865.
- 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.
- Szydlowski L: Omdlenia u dzieci. *Przegl Lek* 2007; 64 Supl 3: 80–83.
- 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.
- Sutton R, Benditt D, Brignole M *et al.*: Syncope: diagnosis and management according to the 2009 guidelines of the European Society of Cardiology. *Pol Arch Med Wewn* 2010; 120: 42–47.
- Bassetti CL: Transient loss of consciousness and syncope. *Handb Clin Neurol* 2014; 119: 169–191.
- Tugba B, Zubeyir K, Nevzat U *et al.*: Cerebral blood flow of children with vasovagal syncope. *Cardiol Young* 2015; 25: 267–273.
- Busl KM, Greer DM: Hypoxic-ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms. *NeuroRehabilitation* 2010; 26: 5–13.
- Mercier E, Boutin A, Lauzier F *et al.*: Predictive value of S-100 $\beta$  protein for prognosis in patients with moderate and severe traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: f1757.
- Beaudeau JL: [S100B protein: a novel biomarker for the diagnosis of head injury]. *Ann Pharm Fr* 2009; 67: 187–194.
- Kirchhoff C, Buhmann S, Braunstein V *et al.*: Cerebrospinal s100-B: a potential marker for progressive intracranial hemorrhage in patients with severe traumatic brain injury. *Eur J Med Res* 2008; 13: 511–516.
- Savola O, Pyhtinen J, Leino TK *et al.*: Effects of head and extra-cranial injuries on serum protein S100B levels in trauma patients. *J Trauma* 2004; 56: 1229–1234; discussion 1234.
- Routsi C, Stamataki E, Nanas S *et al.*: Increased levels of serum S100B protein in critically ill patients without brain injury. *Shock* 2006; 26: 20–24.
- Spinella PC, Dominguez T, Drott HR *et al.*: S-100 $\beta$  protein-serum levels in healthy children and its association with outcome in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2003; 31: 939–945.
- Rainey T, Lesko M, Sacho R *et al.*: Predicting outcome after severe traumatic brain injury using the serum S100B biomarker: results using a single (24h) time-point. *Resuscitation* 2009; 80: 341–345.
- 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.
- 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.
- Lelonek M: Wartość wywiadu, testu pochyleniowego i analizy zmienności rytmu serca w diagnostyce omdleń o niewyjaśnionej etiologii. *Pol Przegl Kardiol* 2004; 6: 69–75.
- Zygmunt A, Kędziora P, Niwald M *et al.*: Przydatność testu pionizacyjnego w diagnostyce omdleń wazowagalnych u dzieci. *Pediatr Pol* 2004; 79: 684–690.
- 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.
- Kępa L, Oczko-Grzesik B: Evaluation of cerebrospinal fluid S100B protein concentration in patients with purulent, bacterial meningitis – own observations. *Przegl Epidemiol* 2013; 67: 415–419, 525–528.
- Piazza O, Storti MP, Cotena S *et al.*: S100B is not a reliable prognostic index in paediatric TBI. *Pediatr Neurosurg* 2007; 43: 258–264.
- Jawniak R, Kościeszka A, Furmaga-Jabłońska W: Cardiodepressive vasovagal syncope as an indication for pacing device implantation – a case study. *Pol J Environ Stud* 2006; 15: 183–184.