

VAI TRÒ PROTEIN S100B VÀ NSE HUYẾT THANH TRONG CHẨN ĐOÁN SỚM VÀ TIỀN LƯỢNG Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU NÃO GIAI ĐOẠN CẤP

Hoàng Trọng Hanh¹, Hoàng Khánh¹, Hoàng Thị Lan Hương¹,
Nguyễn Văn Anh¹, Bùi Mạnh Hùng¹

TÓM TẮT

Đột quỵ đứng thứ 3 trong những nguyên nhân gây mất chức năng và nguyên nhân thứ 2 gây tử vong trên toàn cầu. Nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy protein S100B và NSE tăng cao liên quan đến dự hậu xấu, tuy nhiên giá trị điểm cắt thay đổi nhiều. Mục tiêu: khảo sát nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh và giá trị của chúng trong chẩn đoán, tiên lượng ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp. **Phương pháp nghiên cứu:** cắt ngang mô tả có so sánh với nhóm chứng và theo dõi. **Đối tượng:** nhóm bệnh gồm 96 bệnh nhân nhồi máu não cấp điều trị tại Bệnh viện Trung ương Huế, nhóm chứng gồm 105 người chứng tương đồng về tuổi, giới, chủng tộc và cùng sống trong vùng dịch tễ so với nhóm bệnh. **Kết quả:** Trung vị nồng độ protein S100B và NSE ở nhóm bệnh là 0,404 ng/ml và 26,55 ng/ml, nhóm chứng là 0,058 ng/ml và 14,47 ng/ml. Điểm cắt protein S100B > 0,119 ng/ml, NSE > 22,3 ng/ml có giá trị chẩn đoán nhồi máu não, tương ứng độ nhạy 83,3% và 61,5%, độ đặc hiệu 98,1% và 98,1%.

Từ khóa: nhồi máu não, protein S100B, NSE.

ABSTRACT

ROLE OF S100B PROTEIN AND NSE PLASMA IN EARLY DIANOGSIS AND PROGNOSIS OF ACUTE ISCHEMIC STROKE

Hoang Trong Hanh¹, Hoang Khanh¹, Hoang Thi Lan Huong¹,
Nguyen Van Anh¹, Bui Manh Hung¹

Stroke is the third most common cause of disability and second most common cause of death worldwide. A lot of studies have confirmed that markedly elevated serum level of S100B protein and NSE are associated with poor outcomes, but cut-off value vary. **Objective:** assess level of S100B protein and NSE and it's role in early dianogsis and prognosis of acute ischemic stroke. **Method:** descriptive, cross sectional study, compare with control group and follow up. **Subject:** case group include 96 patients with acute ischemic stroke in Hue Central hospital, control group include 105 healthy persons similar in age, sex, race and region to case group. **Results:** Median level of S100B protein and NSE in case group are 0.404 ng/ml and 26.55 ng/ml, in control group are 0.058 ng/ml and 14.47 ng/ml, respectively. Cut-off value of S100B protein >0.119 ng/ml, NSE> 22.3 ng/ml, have sensitivity of 83.3% and 61.5%, specificity of 98.1% and 98.1%, respectively.

Key words: Ischemic stroke, S100B, NSE.

1. Bệnh viện TW Huế

- Ngày nhận bài (Received): 7/1/2018; Ngày phản biện (Revised): 5/3/2018;
- Ngày đăng bài (Accepted): 26/3/2018
- Người phản hồi (Corresponding author): Hoàng Trọng Hanh
- Email: bshthanh@gmail.com; Điện thoại: 0914488380

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhồi máu não đã và đang là một vấn đề thời sự cấp thiết của y học đối với mọi nước, mọi dân tộc, ở người cao tuổi và cả người trẻ tuổi, không phân biệt nam hay nữ, ở nông thôn hay thành thị. Nhồi máu não thường chiếm 80-90% tỷ lệ tai biến mạch máu não ở các nước Âu Mỹ và các nước phát triển [10], [15]. Ở Việt Nam, tỷ lệ nhồi máu não tại Thành phố Hồ Chí Minh là 59,58% và tại Huế là 60,58% [3].

Những nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cho thấy vai trò của protein S100B và NSE trong việc chẩn đoán sớm và tiên lượng nhồi máu não trong khi chưa thấy tổn thương trên chụp cắt lớp vi tính. Trong nhồi máu não các tế bào sao bị tổn thương sớm, phù não xuất hiện sớm và đầu tiên. Sự giảm áp lực oxy làm gián đoạn sự sản xuất ATP và dần dần dẫn đến sự mất K^+ , sự xâm nhập các ion Cl^- và Na^+ vào tế bào sao từ đó gây phù nề nhu mô thần kinh đệm. Phù não xuất hiện sớm vào khoảng 3 giờ sau khi nghẽn mạch và tiến tới tối đa trong 24 giờ, tồn tại và lan tỏa quá 72 giờ, làm hư hỏng tế bào sao, là tế bào làm nhiệm vụ trung gian chuyển hóa giữa mao mạch và tế bào thần kinh từ đó gây phóng thích protein S100B và NSE [1], [6], [7].

Tại Việt Nam chưa thấy có nghiên cứu nào về hai chất này, vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu:

1. Khảo sát nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não trong giai đoạn cấp.
2. Giá trị của protein S100B và NSE huyết thanh trong chẩn đoán và tiên lượng nhồi máu não cấp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi từ 18 tuổi trở lên bao gồm hai nhóm: nhóm bệnh nhân nhồi máu não cấp (tuần đầu từ khi khởi bệnh) và nhóm chứng từ tháng 4 năm 2011 đến tháng 01 năm 2017.

2.1.1. Nhóm bệnh

Gồm 96 bệnh nhân mắc nhồi máu não lần đầu ở giai đoạn cấp.

Bệnh nhân đang điều trị nội trú tại các khoa: Hồi sức cấp cứu và Nội Tim mạch ở Bệnh viện Trung ương Huế.

2.1.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán nhồi máu não

- Lâm sàng: Dựa vào tiêu chuẩn lâm sàng của Tổ chức Y tế Thế giới (TCYTTG, 1989).

+ Có các triệu chứng thần kinh khu trú.

+ Triệu chứng đó xảy ra đột ngột, tồn tại quá 24 giờ.

+ Không bị chấn thương sọ não.

- Cận lâm sàng:

+ Kết quả chụp cắt lớp vi tính sọ não cho thấy hình ảnh nhồi máu não mới tương ứng với lâm sàng.

2.1.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Không đồng ý tham gia vào nghiên cứu

- Có các bệnh lý kèm theo ảnh hưởng đến tăng nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh

2.1.2. Nhóm chứng

Bao gồm 105 người chứng tương đồng về tuổi, giới, chủng tộc và cùng sống trong vùng dịch tễ so với nhóm bệnh, đến khám sức khỏe tại khoa Khám Bệnh, Bệnh viện Trung ương Huế.

Tiêu chuẩn chọn nhóm chứng:

- Không mắc các bệnh lý ảnh hưởng đến tăng nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh như trên.

- Tự nguyện tham gia vào chương trình nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Dùng phương pháp nghiên cứu cắt ngang mô tả có so sánh với nhóm chứng và theo dõi.

Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu xử lý bằng phần mềm thống kê y học SPSS 22.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh và nhóm chứng

Bảng 3.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh và nhóm chứng

Nhóm nghiên cứu		Nhóm bệnh (N=96) n (%)	Nhóm chứng (N=105) n (%)
Đặc điểm			
Giới (nam)		56 (58,3%)	59 (56,2%)
Tuổi (năm)		68,04 ± 13,43	66,75 ± 13,71
Tư vong	7 ngày	20 (20,8%)	-
	28 ngày	31 (32,3%)	-

Bệnh viện Trung ương Huế

Không khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa tuổi nam, nữ và chung cả hai giới của nhóm bệnh và chứng.

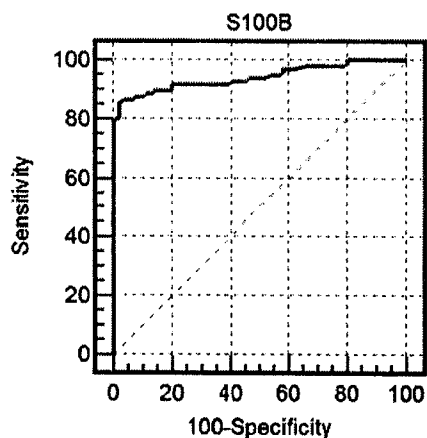
3.2. Nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh nhóm bệnh và nhóm chứng

Bảng 3.2. Nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh nhóm bệnh và nhóm chứng

Thông số		Nhóm bệnh (n=96)	Nhóm chứng (n=105)	p	$\bar{X} + 2SD$ nhóm chứng
Protein S100B (ng/ ml)	$\bar{X} + SD$	1,474 $\pm$ 2,609	0,061 $\pm$ 0,029		0,119
	Trung vị (95%CI)	0,404 (0,263 – 0,689)	0,058 (0,039 – 0,080)	< 0,001	
NSE (ng/ml)	$\bar{X} + SD$	37,11 $\pm$ 33,62	14,89 $\pm$ 3,43		21,75
	Trung vị (95%CI)	25,82 (16,85 – 40,84)	14,43 (12,43 – 17,03)	< 0,001	

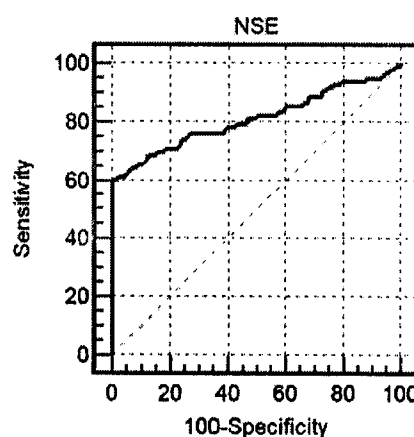
Trung vị của protein S100B và NSE ở nhóm bệnh cao hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3.3. Giá trị chẩn đoán nhồi máu não của protein S100B và NSE huyết thanh



Biểu đồ 3.1. Chẩn đoán NMN bằng protein S100B huyết thanh (nhóm bệnh và nhóm chứng)

Điểm cắt protein S100B $> 0,115$ ng/ml có giá trị chẩn đoán cao nhất, độ nhạy 85,4%, độ đặc hiệu 98,1%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,941.



Biểu đồ 3.2. Chẩn đoán NMN bằng NSE huyết thanh (nhóm bệnh và nhóm chứng)

Điểm cắt NSE $> 22,3$ ng/ml có giá trị chẩn đoán cao nhất, độ nhạy 60,4%, độ đặc hiệu 100,0%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,812.

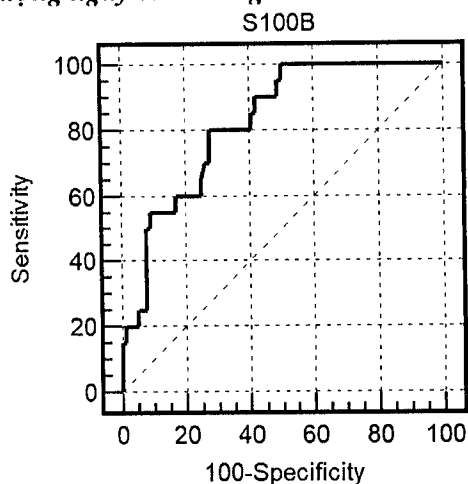
Bảng 3.3. So sánh chẩn đoán NMN bằng protein S100B, NSE và CNCLVT lần đầu

Thông số		Kết quả CNCLVT lần đầu		Dương tính		Âm tính	
				n	%	n	%
Protein S100B (ng/ml)	Tăng ($> 0,119$)			72	81,8	8	100,0
	Bình thường ($\leq 0,119$)			16	18,2	0	0,0
NSE (ng/ml)	Tăng ($> 21,75$)			53	60,2	6	75,0
	Bình thường ($\leq 21,75$)			35	39,8	2	25,0

Ở những bệnh nhân có kết quả CNCLVT lần đầu âm tính, chúng tôi chụp kiểm tra lại sau đó. Nếu kết quả dương tính chúng tôi đưa vào nghiên cứu. Trong nhóm CNCLVT lần đầu âm tính, 100% bệnh nhân có tăng protein S100B và 75% có tăng NSE.

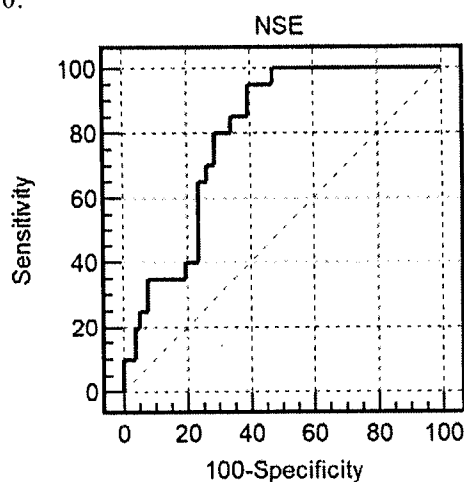
3.4. Giá trị của S100B và NSE trong tiên lượng tử vong tại bệnh viện ở bệnh nhân nhồi máu não trong giai đoạn cấp

3.4.1. Giá trị của protein S100B và NSE trong tiên lượng nguy cơ tử vong



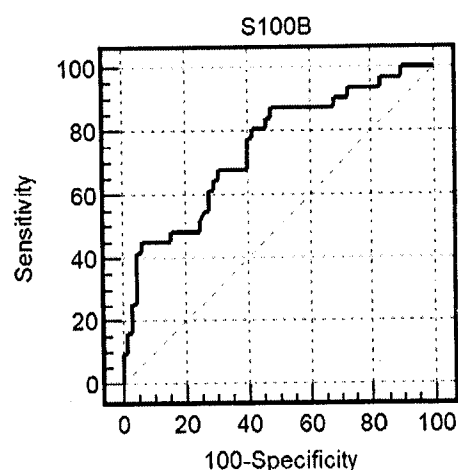
Biểu đồ 3.3. Nguy cơ tử vong tại bệnh viện bằng protein S100B trong 7 ngày

Điểm cắt protein S100B > 0,749 ng/ml có giá trị xác định nguy cơ tử vong cao nhất, độ nhạy 80,0%, độ đặc hiệu 72,4%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,820.



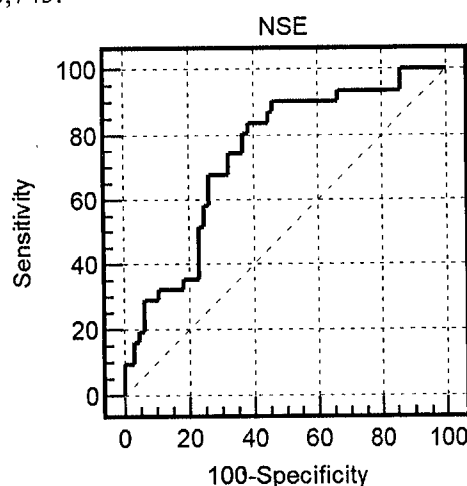
Biểu đồ 3.4. Nguy cơ tử vong tại bệnh viện bằng NSE trong 7 ngày

Điểm cắt NSE > 25,23 ng/ml có giá trị xác định nguy cơ tử vong cao nhất, độ nhạy 95,0%, độ đặc hiệu 60,5%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,794.



Biểu đồ 3.5. Nguy cơ tử vong tại bệnh viện bằng protein S100B trong 28 ngày

Điểm cắt protein S100B > 0,245 ng/ml có giá trị xác định nguy cơ tử vong cao nhất, độ nhạy 87,1%, độ đặc hiệu 52,3%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,745.



Biểu đồ 3.6. Nguy cơ tử vong tại bệnh viện bằng NSE trong 28 ngày

Điểm cắt NSE > 24,22 ng/ml có giá trị xác định nguy cơ tử vong cao nhất, độ nhạy 83,9%, độ đặc hiệu 61,5%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,739.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung

Tuổi là một yếu tố nguy cơ quan trọng của NMN. Nghiên cứu của Sridharan S.E. và cs cho thấy tỷ lệ mắc NMN trên 100.000 dân tăng dần theo độ tuổi. Trong khi tỷ lệ này ở nhóm ≤ 44 tuổi là 3,7; thì tỷ lệ này ở nhóm 45 – 54 là 65,4; nhóm

55 – 64 là 219,3; nhóm 55 – 74 là 521,5 và nhóm ≥ 75 tuổi là 627,9 [12].

Bảng 3.1 cho thấy số bệnh nhân nam có 56 trường hợp chiếm tỷ lệ 58,3%. Tuổi trung bình của nhóm bệnh là $68,04 \pm 13,43$ tuổi.

Nghiên cứu của Nguyễn Đức Hoàng tại Huế cho thấy độ tuổi của bệnh nhân TBMMN là $62,35 \pm 13,02$ tuổi, nam giới chiếm tỷ lệ 60,19%, nữ giới chiếm tỷ lệ 39,81% [2]. Kết quả này tương tự như kết quả của chúng tôi.

Các nghiên cứu ngoài nước cũng cho kết quả tương tự như của chúng tôi: độ tuổi trên 65 tuổi và nam giới nhiều hơn nữ giới. Nghiên cứu của Foerch C. và cs trên 39 bệnh nhân nhồi máu ĐM não giữa cấp ở Đức năm 2005 cho thấy: độ tuổi trung bình ở bệnh nhân là $69,1 \pm 11,5$ tuổi, nữ giới chiếm tỷ lệ 35,9% [5].

4.2. Đặc điểm của protein S100B và NSE ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp

4.2.1. Đặc điểm protein S100B ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp

Kết quả ở bảng 3.2 cho thấy trung vị của protein S100B huyết thanh ở nhóm bệnh là 0,404 (95%CI: 0,263 – 0,689) cao hơn so với nhóm chứng 0,058 (95%CI: 0,039 – 0,080) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Một số kết quả các nghiên cứu trên thế giới về protein S100B cũng có sự khác biệt nhau.

Wiesmann M. và cs cho thấy trên 200 người tình nguyện khỏe mạnh trung vị nồng độ protein S100B là 0,052 ng/ml [13]. Kết quả này tương tự với kết quả ở nhóm chứng của chúng tôi.

Trị số trung bình nồng độ protein S100B ở nhóm chứng là $0,061 \pm 0,029$ ng/ml. Ở ngưỡng $\bar{X} + 2SD$ là 0,119 ng/ml. Chúng tôi chọn giá trị này là ngưỡng xác định protein S100B tăng hay không tăng.

4.2.2. Nồng độ NSE ở bệnh nhân nhồi máu não cấp

Bảng 3.2 cho thấy trung vị của NSE ở nhóm bệnh là 25,82 (95%CI: 16,85 – 40,84) cao hơn so với nhóm chứng 14,43 (95%CI: 12,43 – 17,03) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Martens P. (1998) cho thấy trung vị nồng độ

NSE ở nhóm bệnh là 21,2 ng/ml cao hơn so với nhóm chứng 15,2 ng/ml ($p < 0,001$). Nghiên cứu của Oryńska M.K. và cs cho thấy NSE ở nhóm bệnh nhân NMN cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($36,9 \pm 24,0$ so với $14,3 \pm 9,7$ ng/ml). Kết quả này tương tự nghiên cứu của chúng tôi.

Zaheer S. và cs trên 75 bệnh nhân NMN cấp ở Ấn Độ cho thấy nồng độ NSE trung bình là $64,36 \pm 49,71$ [14]. Điều này phải chăng do đối tượng trong nghiên cứu này là các bệnh nhân ở Ấn Độ vào viện chậm trễ và bệnh nặng nề.

Trị số trung bình nồng độ NSE ở nhóm chứng là $14,89 \pm 3,43$ ng/ml. Ở ngưỡng $\bar{X} + 2SD$ là 21,75 ng/ml. Chúng tôi chọn giá trị này là ngưỡng xác định NSE tăng hay không tăng.

4.3. Vai trò của protein S100B và NSE trong chẩn đoán nhồi máu não

Biểu đồ 3.2 cho thấy với điểm cắt protein S100B $> 0,115$ ng/ml có giá trị chẩn đoán cao nhất, độ nhạy 85,4%, độ đặc hiệu 98,1%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,941.

Biểu đồ 3.3 cho thấy với điểm cắt NSE $> 22,3$ ng/ml có giá trị chẩn đoán cao nhất, độ nhạy 60,4%, độ đặc hiệu 100,0%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,812.

Như vậy, protein S100B lẫn NSE đều có độ đặc hiệu khá cao trong chẩn đoán NMN. Tuy nhiên độ nhạy của NSE chưa cao (61,2%), còn độ nhạy của protein S100B có ý nghĩa hơn nhiều (85,7%) trong NMN. Bên cạnh đó, điểm cắt protein S100B lẫn NSE đều chỉ cao hơn so với giới hạn bình thường một giá trị rất thấp. Điều này thể hiện giá trị cao của hai chất chỉ điểm sinh học này trong việc cân nhắc chẩn đoán NMN trên bệnh nhân NMN cấp đặc biệt trong các trường hợp nghi ngờ.

Nghiên cứu của Çakmak V.A. trên 38 bệnh nhân NMN (2014) cho thấy với điểm cắt protein S100B trong chẩn đoán NMN là 0,065 ng/ml, độ nhạy 87%, độ đặc hiệu 72%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,89. Điểm cắt NSE là 18 ng/ml, độ nhạy 61%, độ đặc hiệu 53%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,67 [4]. Kết quả này cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi.

Kết quả ở bảng 3.10 cho thấy trong nhóm CNCLVT lần đầu âm tính, 100% bệnh nhân có tăng protein S100B và 75% có tăng NSE. Như vậy, trong các trường hợp tổn thương NMN sớm khi kết quả CNCLVT chưa thấy tổn thương thì nồng độ protein S100B và NSE đã tăng hơn so với bình thường. Điều này xác nhận vai trò của hai chất chỉ điểm sinh học này trong việc góp phần chẩn đoán sớm NMN. Kết quả nghiên cứu của Jung M.H. và cs (2011) cho thấy CNCLVT có độ nhạy 54% trong NMN cấp, protein S100B là 58%. Trong khi đó, việc kết hợp giữa CNCLVT và protein S100B làm tăng độ nhạy chẩn đoán NMN lên 74% [9].

4.4. Giá trị của protein S100B và NSE trong tiên lượng nguy cơ tử vong

Biểu đồ 3.4 và 3.5 cho thấy, đối với tử vong sau 7 ngày, điểm cắt protein S100B > 0,749 ng/ml và NSE > 25,23 ng/ml có giá trị tiên lượng cao nhất, độ nhạy 80,0 (95%CI: 56,3- 94,1) và 95,0 (95%CI: 75,1-99,2), độ đặc hiệu 73,1 (95%CI: 61,8 – 82,5) và 59,0 (95%CI: 47,3-70,0), diện tích dưới đường cong ROC là 0,823 và 0,783.

Biểu đồ 3.6 và 3.7 cho thấy, đối với tử vong sau 28 ngày, điểm cắt protein S100B > 0,245 ng/ml và NSE > 24,22 ng/ml có giá trị tiên lượng cao nhất, độ nhạy 87,5 (95%CI: 71,0- 96,4) và 84,4 (95%CI: 67,2 – 94,7), độ đặc hiệu 53,0 (95%CI: 40,3 – 65,4) và 60,6 (95%CI: 47,8-72,4), diện tích dưới đường cong ROC là 0,744 và 0,735.

Martens P. lại chọn điểm cắt protein S100B là 0,7 ng/ml trong xác định nguy cơ tử vong. Theo tác giả này, nguy cơ tử vong ở nhóm có protein S100B > 0,7 ng/ml cao gấp 31 lần so với nhóm có protein S100B ≤ 0,7 ng/ml. Có thể lý do điểm cắt này rất cao là do đối tượng nghiên cứu của tác giả này là các

bệnh nhân tổn thương não sau một tình trạng ngưng tim. Do vậy tổn thương não lan rộng, dẫn đến nồng độ protein S100B tăng rất cao.

Nồng độ cao của protein S100B làm tăng NO, từ đó sẽ làm diễn ra quá trình chết tế bào của những tế bào sao cũng như quá trình chết tế bào thần kinh được nuôi cấy [11]. Thêm vào đó, nồng độ cao của protein S100B sẽ làm tăng sự biểu hiện IL-1β ở tế bào sao và làm tăng sự hoạt hóa những tế bào thần kinh đệm thông qua β-amyloid, và kích thích sự bài tiết của IL – 6 và TNF – α từ những tế bào sao ở nồng độ ≥ 25 nM. Từ đó hình thành nên vòng luẩn quẩn gây tổn thương chết tế bào lan rộng, làm nặng lên tình trạng NMN và có thể dẫn đến nguy cơ tử vong. Do vậy, điểm cắt xác định tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NMN thường rất cao.

V. KẾT LUẬN

5.1. Nồng độ protein S100B và NSE huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não trong giai đoạn cấp

Trung vị nồng độ protein S100B ở nhóm bệnh là 0,404 ng/ml, nhóm chứng là 0,058 ng/ml. Trung vị nồng độ NSE ở nhóm bệnh là 26,55 ng/ml nhóm chứng 14,47 ng/ml.

5.2. Giá trị của protein S100B và NSE huyết thanh trong chẩn đoán nhồi máu não giai đoạn cấp và tiên lượng tử vong

Điểm cắt protein S100B > 0,119 ng/ml, NSE > 22,3 ng/ml có giá trị chẩn đoán nhồi máu não, tương ứng độ nhạy 83,3% và 61,5%, độ đặc hiệu 98,1% và 98,1%.

Trong nhóm chụp não cắt lớp vi tính lần đầu chưa thấy tổn thương, 100% bệnh nhân có tăng protein S100B và 75% có tăng NSE.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Đăng (1998), “Tai biến thiếu máu cục bộ não”, *Tai biến mạch máu não*, NXB Y học, tr.76 – 128.
2. Nguyễn Đức Hoàng (2007), *Nghiên cứu Homocysteine máu ở bệnh nhân tai biến mạch máu não tại Bệnh viện Trung ương Huế*, Luận án Tiến sĩ Y khoa, Đại học Y Dược Huế.
3. Hoàng Khánh, Tôn Thất Trí Dũng (2012), “Tăng huyết áp và tai biến mạch máu não”, *Hội nghị đột quỵ toàn quốc lần thứ 3*, Tạp chí Y học thực hành, số 811 – 812, tr.23-37.
4. Çakmak V.A., Gündüz A., Karaca Y. et al (2014), “Diagnostic Significance of Ischemia-Modified Albumin, S100b, and Neuron-

- Specific Enolase in Acute Ischemic Stroke”, *JAEM*; 13, pp.112-117.
5. Foerch C., Singer O. et al (2005), “Evaluation of Serum S100B as a Surrogate Biomarker for Long-term Outcome and Infarct Volume in Acute Middle Cerebral Artery Infarction”, *Arch Neurol*, American Medical Association, vol 62, pp.1130-1134 .
 6. Hajduková L., Sobek O., Prchalová D. (2014), “Biomarkers of brain damage: S100B and NSE concentrations in cerebrospinal fluid. A normative study”, *BioMed Research International*, ID 379071, pp.1-7.
 7. Hansen H.B., Davidsen M., Thorvaldsen P. (2001), “Long-Term Survival and Causes of Death After Stroke”, *Stroke*.32, pp.2131-2136.
 8. Heizmann C.W., Fritz G. et al (2002), “S100 Proteins: Structure, Functions and Pathology”, *Front Biosci*, 1 (7), pp.1356-1368.
 9. Jung M.H., Lee D.H., Kim C.W. (2011), “The S100B Protein Could Be Used as Adjuvant Diagnostic Tool in Acute Ischemic Stroke”, *Korean J Crit Care Med*, Nov;26(4), pp.217-220.
 10. Naval N. and Bhardwaj A. (2011), Ischemic Stroke, Bhardwaj A., *Handbook of Neurocritical Care*, Springer Science+Business Media, Second Edition, Chapter 20, pp.341-353.
 11. Rothermundt M., Peters M. et al (2003), “S100B in Brain Damage and Neurodegeneration, Microscopy Research and Technique”, *Research Group “Apoptosis and Cell Death”*, Germany, 60, pp.614–632.
 12. Sridharan S.E., Unnikrishnan J.P., Sukumaran S. et al (2009), “Incidence, Types, Risk Factors, and Outcome of Stroke in a Developing Country”, *Stroke*;40, pp.1212-1218.
 13. Wiesmann M., Missler U., Gottmann D. and Gehring S. (1998), “Plasma S-100b Protein Concentration in Healthy Adults Is Age- and Sex-Independent”, *Clinical Chemistry*, 44(5), pp.1056-1058.
 14. Zaheer S., Beg M., Rizvi I. et al (2013), “Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke”, *Ann Indian Acad Neurol*, 16(4), pp.504-508.
 15. Zahuranec D.B., Hassan G. (2010), “Stroke and other vascular disorders”, *Oxford American Handbook of Neurology*, Oxford University Press Inc., Chapter 5, pp.137-177.