

Biochemical markers of fetal central nervous system lesions

N. Boscaneanu

Department of Obstetrics and Gynecology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: bianca27@mail.ru. Manuscript received March 03.2014, accepted May 15, 2014

Abstract

Background: In prenatal medicine for intrauterine assessment of fetal well being are used different instrumental investigations as Cardiotocography, Ultrasonography with Doppler and more sophisticated such as: Magnetic Resonance Imaging. Innovative approach in perinatal medicine requires discovery of new neuromarkers with high sensibility to neuronal tissue, which can cross hematoencephalic and uteroplacental barrier that can be used for early diagnostic of fetal cerebral tissue lesions and/or for monitorisation of pathologic process progression as well as for assessment of efficacy of medical treatment. A lot of scientific research demonstrated the diagnostic value of neuroproteins in biologic fluids with a predictive value of brain lesions. The most studied markers are: protein S100B, Activin A, Eritropoietin, Chemokins (C-C motif), Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), Glial fibrillary acidic protein (GFAP), Creatine kinase BB (CK-BB), Neurofilament L (NFL). Most promising are Protein S100B and Activin A. Determination of fetal cerebral constituents, especially protein S100B, may be an alternative diagnostic method of neuronal lesion, when classic clinic and imagistic investigations are still silent and therapeutic window is still open, having economic and diagnostic non negligible advantage. S100B protein satisfies all criteria of fetal cerebral lesion marker, motivated by high sensibility and specificity to cerebral tissue, simplicity in execution method, possibility of determination in different biologic fluids.

Conclusion: Modern scientific concept proposes the use of biochemical neuromarkers as alternative to classical instrumental investigations. Most studied and most informative are protein S100B and Activin A. Implimentation of brain lesion markers research may offer important information about fetal cerebral lesion, so, it may be useful in high risk pregnancy.

Key words: neuronal biochemical markers, fetal CNS, high risk pregnancy.

Marcheri biochimici de lezare a sistemului nervos central al fătului

Întroducere

Depistarea timpurie și determinarea gradului de severitate a afecțiunilor neurologice fetale au importanță majoră în medicina perinatală. Diagnosticul oportun al leziunilor dobândite ale creierului fetal asigură alegerea conduitei optime a sarcinii și a modalității de naștere, influențând semnificativ morbiditatea și mortalitatea perinatală.

Diversele metode folosite în diagnosticarea leziunilor cerebrale la făt au un rol major în practica obstetricală. Pentru redarea stării funcționale a complexului mamă-placentă-făt sunt utilizate diferite metode instrumentale și de laborator, descrise în continuare.

Așadar, pornind de la necesitatea depistării unor constiuenți cerebrali, markerul pus în discuție poate oferi informație valoroasă despre lezarea celulară a SNC. Aceste cercetări științifice au concluzionat că măsurarea proteinei S100B în sângele gravidei cu factori de risc are un rol de predicție util pentru hemoragii intraventriculare înainte de apariția datelor clinice, de laborator și ultrasonografice de afectare cerebrală. Astfel, ea este informativă până la apariția modificărilor observate prin investigații instrumentale clasice, atunci când „fereastra” terapeutică este încă deschisă, având un avantaj de diagnostic și economic deloc de neglijat.

Cercetări instrumentale

1. Investigații-standard, cum ar fi ultrasonografia cu evaluarea profilului biofizic, și investigația Doppler a arterelor uterine, ombilicale și cerebrale medii.

2. Recent, a fost introdusă metoda de cercetare prin rezonanță magnetică, cu descrierea minuțioasă inclusiv a sistemului nervos central (SNC) fetal. Această metodă este foarte

informativă, dar în unele cazuri utilizarea ei este nejustificată din cauza costului foarte înalt.

Investigații de laborator

În medicina perinatală sunt necesare noi tehnici de investigație exacte, noninvazive sau miniinvazive, pentru a asigura un diagnostic corect și pentru a alege strategia terapeutică optimă. Sunt promițătoare cercetările indicilor biochimici de leziune a țesutului cerebral în lichidele biologice.

Primii markeri biochimici propuși pentru cercetare (lactatul, izotransferazele, izoformele creatin chinazei, lactat-dehidrogenaza) se caracterizau prin diversitate modestă, asociată cu sensibilitate și/sau specificitate redusă față de țesutul neuronal. Totodată, investigarea acestor markeri este laborioasă și invazivă din motivul colectării mostrelor de sânge și de lichid amniotic fetal prin amnio- sau cordocenteză.

Abordarea inovativă în diagnosticul prenatal necesită descoperirea biomarkerilor capabili de a trece bariera hematoencefalică și bariera placentară, pentru un diagnostic timpuriu al distrugerii țesutului cerebral la făt și/sau pentru a monitoriza progresarea procesului alterant, precum și pentru a aprecia eficacitatea tratamentului aplicat. Actualmente, pentru a îmbunătăți calitatea diagnosticului prenatal al fătului, studiile științifice moderne propun utilizarea markerilor biochimici înalt informativi, cu specificitate și sensibilitate absolută în lezarea neuronală. Cei mai studiați markeri în acest domeniu sunt: S100B, activina A, eritropoietina, chemochinele CCL 18, GFAP și NFL. Dintre cei enumerați, sunt promițători S100B și activina A.

Activina A este un membru al superfamiliei factorului β de transformare, un factor trofic ce mediază diferențierea

și proliferarea neuronilor, fiind un biomarker de hemoragie intraventriculară. Receptorii pentru activină sunt exprimați în neuroni și alte celule ale SNC, iar activitatea neuronală este corijată de expresia mRNA a activinei [1]. Pe modelele animale, în caz de alterare cerebrală excitotoxică, activina are un efect neuroprotector. În stări fiziologice, dirijează formarea coloanei vertebrale, activității comportamentale, anxietății, neurogenezei etc. Ageta, în 2008, și Zheng, în 2009, au demonstrat că la nou-născuții prematuri, care au dezvoltat hemoragii intraventriculare, se observă concentrații sporite de activină A în sângele colectat în primele ore după naștere [2]. Activina A, într-o concentrație mai mare de 0,8 mcg/litru, are un potențial de precizie a hemoragiei intraventriculare cu o sensibilitate de 100% și o specificitate de 93%, cu valoare predictivă pozitivă de 79%. La nou-născuții la termen cu asfixie moderată sau severă, acest marker denotă niveluri sporite, în comparație cu valorile normale de referință.

Eritropoietina este, de asemenea, un biomarker al hemoragiei intraventriculare, iar expresia receptorilor ei se regăsește în astrocite, neuroni și celulele endoteliale ale creierului. Producerea eritropoietinei în cantitate excesivă se observă în situațiile de hipoxie, ceea ce poate altera matricea germinativă și, ca urmare, apare hemoragia intraventriculară. Bhandari a publicat un studiu-pilot prospectiv de cohortă cu includerea a 116 nou-născuți cu termenul de gestație de până la 34 s.a., cercetând concentrațiile serice ale eritropoietinei. În studiul efectuat, 25% dintre nou-născuți au dezvoltat HIV, demonstrată prin examinări instrumentale repetate. La toți nou-născuții cu HIV, concentrațiile eritropoietinei s-au dovedit a fi sporite, concluzionându-se că eritropoietina este un marker de hemoragie intraventriculară. În același studiu, care a inclus și cercetarea markerilor de inflamație, cum ar fi IL6, și pH sangvin, nu s-a observat corelația cu prezența HIV [3]. Este interesantă studierea acestui marker din considerentele ușurinței cercetării lui și rezultatelor foarte rapide, dar metoda de colectare este dificilă din cauza necesității utilizării cordocentezei.

Acidul uric este produsul final al metabolismului purinic. Datorită solubilității sale reduse, este necesară excreția lui renală continuă, pentru a evita acumularea toxică. Concentrațiile sporite de acid uric se datorează sintezei sporite sau excreției laborioase. În cazul evenimentelor hipoxico-ischemice, se acumulează hipoxantine – metaboliți intermediari ai purinelor, iar pe parcursul perioadei de reperfuție, hipoxantinele sunt convertite în acid uric în cantități sporite. Aliefendioglu și coaut., în 2006, au demonstrat că concentrațiile mari de acid uric în lichidul cefalorahidian sunt asociate cu un risc sporit de hemoragie intraventriculară și leucomalacie periventriculară [4]. Rezultatele studiilor științifice în domeniu sunt contradictorii. Sylzn, H.I. Rozycki demonstrează lipsa de corelație a acidului uric în lichidul cefalorahidian și prezența hemoragiei intraventriculare [5].

BB fosfo-creatinchinaza (CPK-BB) este o enzimă exprimată în diferite celule, ceea ce catalizează creatina în fosfocreatina, fiind un rezervor de energie pentru celulele cu utilizare rapidă de ATP. Amato și coaut. susțin că acest

ferment manifestă o creștere sporită în primele 6 ore după instalarea procesului alterant, în schimb, studiat mai tardiv, nu are valoare de diagnostic. O explicație plauzibilă ar fi că celulele supuse hipoxiei-ischemiei, în special celulele neurale, își epuizează stocurile de ATP și, respectiv, crește concentrația CPK-BB, pentru a obține mai multă fosfocreatina. După părerea autorilor, acest marker are o valoare predictivă limitată, nefiind specific alterării cerebrale, iar creșterea lui în cazuri patologice are loc doar în primele 6 ore.

Interleuchina 6 și proteina C-reactivă sunt markeri ai inflamației, deaceia nu sunt specifici afectării SNC fetal. Sorokin și coaut., în 2010, au efectuat un studiu de cohortă cu includerea a 475 de gravide asimptomatice, cu risc de naștere prematură. Autorii concluzionează că concentrațiile materne sporite ale acestor markeri se asociază cu un risc înalt de hemoragie intraventriculară chiar și după atingerea termenului matur de sarcină. Este posibil ca factorii materni ai inflamației să reflecte statutul intrauterin al fătului, care poate fi asociat cu afectarea SNC fetal, dar markerii menționați nu sunt neurospecifiți și nu corelează cu gradul și severitatea leziunii neuronale [6].

Biomarkeri ai dilatării ventriculare post-hemoragice

După o hemoragie intraventriculară, trombii formați blochează pasajul prin canalele de drenare a lichidului cefalorahidian, cauzând ventriculomegalie. Ulterior, inflamația cronică, acumularea ionilor de fier, prezența radicalilor liberi condiționează nu numai ventriculomegalie, dar și afectarea materiei albe periventriculare. Ventriculomegalia posthemoragică este asociată cu morbiditate sporită, cauzând în 40% cazuri paralizie cerebrală infantilă [7].

Factorul de creștere și transformare beta 1 (TGF beta 1) este eliberat în lichidul cefalorahidian după hemoragia intraventriculară, moderând sinteza colagenului și fibronectinei în matricea extracelulară. Producerea excesivă de matrice extracelulară poate fi cauza blocării circulației lichidului cefalorahidian. Este recomandată utilizarea markerului TGF beta 1 ca predictor al hemoragiilor periventriculare. Concentrațiile mai mari de 6,5 ng/ml în lichidul cefalorahidian la nou-născuții cu dilatare ventriculară după hemoragii intraventriculare au specificitate de 80% și sensibilitate de 79%, având valoare predictivă pentru șuntarea ventriculară ulterioară. Dar markerul dat poate fi studiat doar din lichidul cefalorahidian.

Factorul de creștere și transformare B2 este asociat scăderii proliferării precursorilor neuronali și inducerii morții celulare în populația de oligodendrocite. Acest marker însă poate fi depistat doar în lichidul cefalorahidian și sunt necesare noi studii pentru a fi validat [8].

Proteinele matricei și metaloproteinazele (MMT). Toate celulele SNC sunt potențiale de eliberarea metaloproteinazelor-9. Sporirea MMT-9, probabil, reflectă epuizarea proteinelor matricei extracelulare. Russel și coaut., în 2008, au demonstrat că creșterea concentrațiilor metaloproteinazelor-9 în lichidul cefalorahidian, în cazuri de hemoragii periventriculare, reflectă probabil remodelarea tisulară după hemoragiile intraventriculare, cu dilatare periventriculară ulterioară.

Utilizarea acestui parametru biochimic mai are nevoie de studii de validare pe un eșantion mare de pacienți [9].

Inhibitorul activinei plasminogenului 1 este produs de celulele vasculare endoteliale și reprezintă unul dintre principalii inhibitori ai activării plasminogenului tisular și ai urochinazei, deci este activator al fibrinolizei. Hansen și coaut., în 2011, au demonstrat că cantitatea acestei substanțe în lichidul cefalorahidian crește în cazul afectării hipoxico-ischemice a SNC fetal. Este un biomarker promițător, dar se cer noi cercetări în domeniu [10].

Concentrația neurofilamentului median și a proteinei acide fibrilare gliale (NFM și GAFF) crește simțitor – de 20-200 de ori – în caz de afectare cerebrală, prin comparație cu lotul de control. Ambii markeri sunt promițători, dar au dezavantajul că necesită studierea lor în LCR. Astfel, sunt necesare noi cercetări științifice pentru confirmarea importanței lor de diagnosticare [11].

Biomarkerii leucomalaciei periventriculare

Leucomalacia periventriculară este o afectare a materiei albe a creierului, care apare, conform mai multor autori, la aproximativ 50% din nou-născuții prematuri cu masa mai mică de 1500 gr la naștere. Leucomalacia periventriculară este asociată cu scăderea volumului cortexului cerebral al talamusului și al ganglionilor bazali. Această patologie cerebrală, în 90% cazuri, este asociată cu diverse deficite neurologice, inclusiv cu paralizie cerebrală infantilă, defecte de atenție, cognitive și comportamentale. Diagnosticul de leucomalacie periventriculară este, de obicei, stabilit tardiv, la etape avansate, când deja apar modificări la investigația USG și RMN.

Proteina precursora beta amiloidă (beta APP) și fractina sunt markeri ai distrugerii difuze axonale, corespunzătoare stadiilor începătoare de leucomalacie periventriculară, deoarece sunt propuși ca markeri pentru depistarea timpurie a patologiei date [12]. Beta APP și fractina ar putea contribui la înțelegerea patogenezei distrugerii axonale difuze și a funcției neuronale alterate [13].

Proteina S100B. Descoperirea recentă a neuromarkerului biochimic – proteina S100B – a contribuit semnificativ la cercetarea și practica medicală. În ultimii ani, multiplele studii științifice confirmă importanța diagnosticului proteinei date ca marker al afectării SNC al fătului, depistată în sarcină în diverse medii biologice, cum ar fi:

- sângele gestantei;
- lichidul amniotic;
- lichidul cefalorahidian;
- sângele fetal.

La nou-născut, această proteină poate fi depistată în:

- lichidul cefalorahidian;
- sângele periferic;
- urină;
- salivă.

Posibilitatea aprecierii rapide a concentrației acestei proteine și universalitatea dispersiei ei în mediile lichide, o face potrivită pentru utilizarea în mai multe specialități medicale, inclusiv în obstetrică și neonatologie.

Denumirea S100 vine de la solubilitatea sa în soluție saturată 100% sulfat de amoniu. În prezent, sunt cunoscute peste 20 de membri ai acestei familii, care sunt caracterizați și prin prezența unei perechi de EF branșe, calciu liante. Masa sa moleculară este de 10 KDa, fiind caracterizată de absența grupelor lipidice și glucidice (având caracter holoproteic). Referindu-se la o familie de proteine cu masă moleculară mică, pe larg distribuită în SNC, aceasta se produce în mare parte de astrocite, localizate în glie și în celulele Schwan.

Studiile științifice ale savanților Kligman și Marshak, în 2010, confirmă rolul esențial al proteinei S100B în dezvoltarea fiziologică și în menținerea homeostazei țesutului nervos central prin acțiuni intra- și extracelulare, având un rol semnificativ în diferențierea, proliferarea și apoptoza celulei neuronale.

Intracelular, în condiții fiziologice, S100B are rol semnificativ în:

- menținerea citoscheletului;
- metabolismul energetic;
- transmiterea semnalului.

Fiind calciu-sensibilă, modulează activitatea biologică prin aderarea la calciu, menținând homeostaza calciului intracelular. În condiții patologice, proteina dată este specifică distrugerii neuronale, trece bariera hematoencefalică la făt, trece bariera placentară și poate fi depistată în sângele periferic. Nivelul sporit al acestei proteine este asociat cu diverse afectări ale SNC și corelează cu gradul de severitate a afecțiunii.

Aproximativ 5% de proteină S100B poate fi regăsită și în spațiul extracelular al țesutului cerebral, explicând rolul său în menținerea funcțiilor fiziologice extracelulare:

- pasaj transcelular;
- comunicare intercelulară rezultată din interacțiunea proteină-proteină cu diferite molecule intracelulare sau membranare;
- efect fiziologic paracrin;
- contribuie la organizarea structurală intracelulară, interacționând cu trei proteine majore ale arhitectonicii celulare: tubulina, proteina Tau și proteina glială fibrilară acidă (GFAP) [14].

Prin utilizarea metodelor imunologice și radiometrice a fost posibilă măsurarea concentrațiilor plasmatice fiziologice, care corespund la 0,02-0,10 micrograme pe litru. Concentrații sporite ale acestei proteine în mediile biologice, cum ar fi lichidul cefalorahidian, urina, sângele, saliva, trădează o eliberare celulară patologică cu rol citotoxic. Perioada de înjumătățire este de 30 de minute. Aceasta înseamnă că orice persistență sau sporire a concentrației S100B reflectă eliberarea continuă a proteinei din țesuturile afectate și, deci, menținerea sau progresarea procesului patologic. Dozarea proteinei evaluate în fluidele biologice a permis stabilirea corelației dintre cifrele patologic majorate ale proteinei în diverse afecțiuni, în special ale SNC. Această augmentare poate avea două origini: o superexpresie genetică cu sporirea eliberării din țesutul cerebral (trisomie 21, maladia Alzheimer), tumorală (melanom malign) sau o eliberare de proteină S100B in-

tracelulară consecutivă unei lize celulare cerebrale (traumă, hemoragii intraventriculare, hipoxii severe etc.).

Efectul fiziopatologic al proteinei cercetate depinde de concentrațiile ei. În concentrații fiziologice, nanomolare, *in vitro*, pe parcursul maturizării creierului, are efect neurotrofic, stimulând proliferarea neuronilor și a celulelor gliale în cortexul cerebral. S-a observat că S100B, în concentrații fiziologice, reduce rata apoptozei celulare și a pierderii funcției mitocondriale în cazul hipoxemiei. În contrast cu cele expuse, în concentrații micromolare, deci patologice, S100B extracelular poate avea efecte devastatoare.

Conform opiniei savanților Francesca Temporini și Luca Moresco, în caz de distrugere celulară a SNC fetal, cel mai precoce răspuns glial este eliberarea în exces a proteinei S100B, cu afectarea ulterioară a metabolismului țesutului cerebral. Prezența acestui component în circuitul sistemic se datorează sporirii permeabilității barierei hematoencefalice fetale, ce survine în situațiile compromise de hipoxie-ischemie și inflamație. Ulterior, concentrația sporită de S100B în spațiul extracelular este urmată de eliberarea componentelor proinflamatori, citotoxici, având efect neurotoxic prin inducerea apoptozei celulei neuronale. Moartea apoptotică a neuronilor se produce prin interacționarea cu receptorul RAGE (receptorul avansat al produsului final de glutadion), cauzând sporirea eliberării din astrocite a speciilor reactive de oxigen, eliberarea oxidului nitric, citocromului și activarea cascadei caspasei. Aceste modificări provoacă schimbări neuropatologice în procesul neurodegenerării, cu activizarea microgliei și efect inflamator asupra SNC.

Cercetările științifice de ultimă oră au pus în evidență următoarele:

- Concentrațiile sporite de S100B s-au regăsit în toate cazurile de RDIU, în care mecanismele de adaptare a hemodinamicii cerebrovasculare s-au manifestat prin apariția efectului "brain sparing".
- În studiile care au inclus nou-născuții la termen, la care s-au depistat hemoragii intraventriculare sau encefalopatie hipoxico-iscemică, concentrația plasmatică a acestei proteine a fost semnificativ mai înaltă.
- În neonatologie, atât la nou-născuții la termen, cât și la cei pretermen, nașterea cărora a fost complicată prin asfixia nou-născutului, creșterea valorilor proteinei S100B peste limitele fiziologice a fost predictivă pentru hemoragii intraventriculare și rezultat neurologic rezervat.

Proteina S100B nu este în totalitate neurospecifică, sintetizarea ei se regăsește și în histocite, adipocite, în celulele dendritice și melanocitele pielii. Însă concentrația acestei proteine în celulele enumerate este de 30-100 de ori mai mică decât în celulele glii, neavând valoare de diagnostic decât în cazul melanomului, în care se denotă concentrații majore de S100B [15].

Patricia Nardin (2008) [16], subliniază necesitatea aprecierii concentrației acestei proteine, care s-a dovedit a fi valoroasă în caz de sarcini compromise cu RDIU și insuficiență circulatorie în complexul uter-placentă-făt.

Biomarkerul adus în discuție posedă valoare predictivă și de diagnostic în medicina perinatală, precum și în neurologie, neurochirurgie.

• S-100B și traumatismul cranian

A fost demonstrată valoarea prognostică a proteinei date în caz de traumatisme craniene severe. Concentrația plasmatică a proteinei S100B este semnificativ mărită după un traumatism cranio-cerebral sever, cu scorul Glasgow < 9 la momentul admiterii pacienților în spital. Sporirea proteinei date este un excelent biomarker predictiv de deces al pacienților cu sechele cerebrale majore ireversibile. Dar cel mai important rol al proteinei date este în cazul diagnosticării traumei cranio-cerebrale minore sau moderate, caz în care scanerul cerebral sau examenul clinic are o sensibilitate insuficientă. Un șir de studii internaționale demonstrează importanța determinării timpurii a concentrațiilor plasmatice ale proteinei S100B și integrarea ei printe alte investigații de diagnostic, pentru aprecierea severității traumei cranio-cerebrale și a evoluției traumei pe termen scurt sau lung [17, 18, 19].

Hemoragii intraventriculare

Survenirea unei hemoragii intracerebrale conduce spre o creștere semnificativă a concentrației proteinei S100B în lichidul cefalorahidian și în plasmă. În cazul pacienților cu hemoragii intracraniene, supravegheați pe parcursul a trei luni, se observă o corelație între concentrațiile markerului dat și severitatea procesului, prognosticul nefavorabil sau sechelele grave ireversibile. În cazul bolnavilor cu patologie cranio-cerebrală, concentrația plasmatică mărită și menținută la valori sporite în primele zile are un prognostic nefavorabil, până la apariția semnelor clinice și paraclinice de debut al hemoragiei. Totodată, concentrația sporită de proteină restantă după normalizarea parțială sau totală denotă apariția unui vasospasm cerebral, acesta fiind o complicație frecventă a hemoragiilor intracraniene, și conferă acestui marker o valoare prognostică a evoluției unui atac cerebral. Experiența Spitalului Pitié-Salpêtrière (Paris) în acest domeniu, pe parcursul a mai multor ani, constă în dozarea proteinei S100B administrată de două ori pe zi, pe parcursul primelor 2 zile după hemoragia intracraniană.

References

1. He JT, Mang H, Mei CL, et al. Neuroprotective effects of exogenous Activin A on oxygen-glucose deprivation in PC 12 cells. *Molecules*. 2012;17:315-327.
2. Yheng F, Adelsberger H, Muller MR, et al. Activin tunes GABergic neurotransmission and modulates anxiety-like behavior. *Mol. Psychiatry*. 2009;14:332-346.
3. Bhdari V, Buhimschi CS, Han SZ, et al. Cord blood erythropoietin and interleukin 6 for prediction of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Journal of Maternal, Feto-Neonatal Medicine*. 2011;24:673-679.
4. Aliefendioglu D, Gursoy T, Hazran KM, et al. Can cerebrospinal fluidic acid levels differentiate intraventricular hemorrhage from traumatic tap? *Biologic. Neonat*. 2006;90:268-272.
5. Sylzn GD, Rozycki HI. Lack of prognostic significance of early elevated serum uric acid levels in low birth weight infants. *Biologic. Neonat*. 2003;253-257.
6. Sorokin J, Romeo R, Mele L, et al. Maternal serum interleukin-6, C-reactive protein and matrix metalloproteinase-a-9 concentrations as risk factors for preterm birth 32g.w. and adverse neonatal outcomes. *American Journal of Perinatology*. 2010;27:631-640.

7. Whitelaw A, Aquilina K. Management of posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Archives Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97:223-229.
8. Chow L, Soliman A, Zandian M, et al. Accumulation of transforming growth factor-beta 2 and nitrated chondroitin sulfate proteoglycans in cerebrospinal fluid correlates with poor neurologic outcome in preterm hydrocephalus. *Biology of the neonate.* 2005;88:1-11.
9. Rossell A, Cuadro E, Ortega A, et al. MMP-9 positive neutrophil infiltration is associated to blood-brain barrier break-down and basal lamina type IV collagen degradation during hemorrhagic transformation after human ischemic stroke. *Stroke.* 2008;39:1121-1126.
10. Hansen A, Whitelaw C, Lapp A, et al. Cerebrospinal fluid plasminogen activator inhibitor-1: a prognostic factor in posthaemorrhagic hydrocephalus. *Acta Paediatrica.* 2009;86:995-998.
11. Whitelaw A. Repeated lumbar or ventricular punctures in new-borns with intraventricular hemorrhage. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD 000216, 2001.
12. Haynes RL, Billards SS, Borenstein NS, et al. Diffuse axonal injury in periventricular leucomalacia as determined by apoptotic marker fractin. *Pediatric Research.* 2008;56:656-661.
13. Escobar MD, Weiss Michael D. Biomarkers of fetal brain injury in premature infant. *Frontiers in neurology.* 2013;3:1-5.
14. La proteine S100B: biomarqueur de diagnostic et de suivi de lesions cerebrales aigues. *Spectra Biologie.* 2007;158:40-45.
15. YordanT, Erenler AK, Baydin A. Department of Emergency Medicine, Ondokuz Mayıs University School of Medicine, Samsun. *Journal of Pakistan Medical Association.* 2011;12-14.
16. S100B protein in Biological Fluids: a tool for Perinatal Medicine. 2008;211-216.
17. Ingebrigtsen T, Romner B, Trumpy JH. Management of minor head injury: the value of early computed tomography and serum protein S-100 measurements. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2009;4:29-33.
18. Vos Pe, Lamers KJB, Hendriks JCM, et al. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Neurology.* 2004;62:1303-1310.
19. Biberthale P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ, et al. Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. *Shock.* 2006;25:446-453.

The psychopharmacologic management of suicidal risk in patients with schizophrenia

O. Turcanu

Emergency Department, Hospital of Psychiatry, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: oleg.turcanu@gmail.com. Manuscript received March 04, 2014; accepted May 15, 2014

Abstract

Background: Managing the risk of suicide of patients with schizophrenia presents numerous challenges for clinicians. Compared with the general population, these patients have a risk of 8.5 percent more than others to commit a suicide. The literature that discusses the risk management of suicidal patients with schizophrenia is unanimous in the view that the problem statement requires only an integrated approach through psychosocial and pharmacological measures. The priority belongs to the antipsychotic drugs that can protect against suicidal risk. The second important target of medicine is removing the depressive symptoms in patients with schizophrenia. It is necessary to find out new methods, more effective treatments for suicidal behaviour and ideas of patients with schizophrenia.

Conclusions: The treatment of patients with schizophrenia, that are at risk of suicide, involves a careful assessment of the risk factors and the development of a broad security plan that includes pharmaceutical and psycho-social interventions, which, if persevered for a long time, can minimize the risk of suicide. Carefully and judiciously selected antipsychotic medication may protect against suicidal risk, in this case, first-generation antipsychotics can be effective if regularly administered in adequate doses and invariably combined with antidepressants. Material accumulated evidence argues in favor of the second generation antipsychotics such as clozapine, which, according to some approved estimations, managed to decrease the suicide rate by 88%. Treatment of depressive symptoms in patients with schizophrenia is a task of first value, being well-known that the presence and especially the severity of the depressive status in these patients present a major risk for suicide. Selective receptor inhibitors (SSRI) and serotonin receptors are operators in relieving symptoms in patients with depressive schizophrenia as they can decrease the suicidal ideas.

Key words: suicide, schizophrenia, psychopharmacology management.

Managementul psihofarmacologic al riscului de suicid la pacienții cu schizofrenie

Introducere

Suicidul este una dintre principalele cauze de deces prematur în rândul persoanelor cu schizofrenie [1, 2], iar studiile privind incidența comportamentului suicidal atestă, că pacienții cu schizofrenie prezintă un risc mult mai înalt de suicid decât populația generală, valorile acestuia fiind devansate doar de persoanele cu tulburări de dispoziție severe [2, 3]. Se estimează că cca 40-50% dintre pacienții suferinzi de schizofrenie sunt măcinați de idei suicidare, iar 20-50% dintre aceștia au o istorie de tentative de suicid, inclusiv 4-13% își vor realiza în cele din urmă intenția [4]. O revistă mai recentă a studiilor privind suicidul la pacienții schizofreni, efectuată de Palmer et

al. [5], anunță o prevalență globală pentru suicid de 4,9%, ceea ce denotă prezența mai multor divergențe în evaluarea acestui indicator. Cele mai multe suicide finalizate se comit la etape incipiente ale bolii, dar riscul de comportament suicidal la pacienții cu schizofrenie persistă pe tot parcursul vieții [5, 6].

În cele ce urmează, ne vom referi la programele curative recunoscute a fi de efect în managementul de durată al pacienților cu schizofrenie și comportament suicidal, mai ales că tratamentul acestora a fost și va rămâne, probabil, încă mult timp unul dintre cele mai problematice, abordarea lui necesitând o maximă individualizare a deciziei curative [2, 3]. Vom analiza literatura de specialitate referitoare la subiectul