Editorials

Serum S-100 β protein and postoperative neurological dysfunction - ready for prime time?

Richard I. Hall MD FRCPC FCCP

IN this issue of the Journal, Kanbak and colleagues report their findings of elevated S-100 β protein levels during cardiac surgery involving cardiopulmonary bypass (CPB).¹ They determined that S-100 β levels were elevated commencing with CPB (more so in the propofol group *vs* those treated with isoflurane), that patients developed neurocognitive dysfunction postoperatively (no difference between groups), and that there was no correlation between the two measurements of neurological injury (S-100 β *vs* neuropsychometric testing).

What is S-100 β and what can we learn from their findings? Biochemical markers are used to characterize injury or dysfunction in a variety of organs e.g., troponin I for cardiac ischemia/infarction, creatinine for renal dysfunction/failure. A brain specific biochemical marker of brain injury or dysfunction would be a welcome addition as brain injury following cardiac surgery is common and may be difficult to diagnose without computed tomography/magnetic resonance imaging investigations in the early postoperative period.² However, unlike other markers of organ dysfunction, such a marker for brain dysfunction has limitations as the magnitude of central nervous system insult (and corresponding level of biochemical marker) may not necessarily correlate with the degree of dysfunction e.g., a small infarct in the motor strip (and corresponding low level of marker release) may be more devastating clinically than a clinically silent large infarct in a frontal lobe (but with a large biochemical marker release). Nevertheless, attempts at characterizing such a marker have led to investigation of a number of biochemical markers of which S-100 β is only one.³ S-100 β is an acidic calcium-binding protein found in high concentrations in glial and Schwann cells. It exists in various forms depending on the alpha or beta subunit configuration e.g., $\alpha\beta$, $\beta\beta$.⁴ The β sub-

unit was originally felt to be highly brain specific. S-100 β is metabolized in the kidney and excreted in the urine with a half-life of approximately 25 min.⁵ There are two similar methods for assaying S-100 β protein levels with differing lower limits of detection (0.2 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ *vs* 0.02 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$).⁴ Levels of S-100 β in the serum are negligible in health and elevated after brain injury making it a seemingly ideal candidate as a biochemical marker for brain injury following cardiac surgery. Reductions in S-100 β serum levels following an intervention (in this case isoflurane *vs* propofol) could be indicative of a differential effect on brain injury.⁴

Before accepting this premise, several potential issues which might influence our acceptance of their findings need to be considered. Firstly, is S-100 β totally brain specific in its origin? Unfortunately the answer is no. In cardiac surgery in particular, high levels of S-100 β are present in the blood drained from the mediastinum by cardiectomy suction reflecting the presence of S-100 β in mediastinal fat cells.⁶ Much less S-100 β is recovered if this blood is passed through a cell-saver.⁷ The implications of this are that blood retransfused from the cardiectomy or from mediastinal drains will artificially elevate serum S-100 β levels – a common observation in the early hours following CPB as seen in Kanbak *et al.*'s study and not indicative necessarily of increased brain injury.

Secondly, is serum S-100 β specific for all types of brain injury? The answer here is also no. There appear to be two patterns of S-100 β release, an early one which appears during or shortly after CPB with resolution within the first ~24 hr or so, and a second pattern with sustained release beyond 24 hr. The latter pattern is ominous and clearly indicative of major brain injury or dysfunction⁸⁻¹¹ but, from a clinical perspective, by that time one usually has an indication that a neurological insult has occurred and so the

From the Department of Anesthesia, Halifax Infirmary, Queen Elizabeth II Health Sciences Centre, Halifax, Nova Scotia, Canada.

Address correspondence to: Dr. Richard I. Hall, Department of Anesthesia, Halifax Infirmary, Queen Elizabeth II Health Sciences Centre, 1796 Summer Street, Halifax, Nova Scotia B3H 3A7, Canada. Phone: 902-473-2328; Fax: 902-473-4828; E-mail: rihall@dal.ca

value of measuring S-100 β at that time point is problematic. The correlation of the early release pattern with brain injury (particularly neuropsychiatric disturbances) is much weaker. Release of S-100 β under these conditions is related to disruption of the blood-brain barrier as part of the inflammatory response^{12,13} which is not necessarily the same as brain injury.¹⁴ Moreover, abnormal neuropsychological performance is primarily related to grey matter injury whereas S-100 β release reflects injury to white matter.¹⁵ In addition, contamination of serum S-100 β levels by additional infusion of S-100 β contaminated shed mediastinal blood confounds interpretation of many of the earlier studies (i.e., prior to 1999). Even when allowance is made for this confounder, studies directed to correlating neuropsychiatric disturbance with serum S-100 β levels have shown disparate results.^{7,16}

Finally there is the question of factors present during cardiac surgery which may impact on the sensitivity/specificity of the assay. This has received investigational scrutiny and it appears that drugs such as propofol, protamine and heparin,¹⁷ time (provided the assay is done within 48 hr from the time of collection),¹⁸ and hemolysis¹⁹ do not influence the assay results.

How then to interpret the data of Kanbak *et al.*?²¹ The differential levels of S-100 β between patients anesthetized with isoflurane *vs* propofol may represent a differential effect on the bloodbrain barrier (possible and an intriguing finding), the brain (less likely given the above), or artifact particularly if shed mediastinal blood was transfused. Until these issues are clarified, it is difficult to interpret the degree of correlation (or lack thereof) with neuropsychiatric findings. Clearly the opportunity for further investigation of these possibilities exists. In the interim, S-100 β and its correlation with neurological outcome should still be considered experimental until a better understanding of its confounders is delineated. It is not ready for prime time (yet).

La protéine sérique S-100 β et la dysfonction neurologique postopératoire – corrélation prête pour une large diffusion ?

Dans le présent numéro du Journal, Kanbak et ses collègues rendent compte des niveaux élevés de protéines S-100 β observés pendant la cardiochirurgie avec circulation extracorporelle (CEC).¹ Ils ont trouvé que les niveaux de S-100 β s'élevaient dès le début de la CEC, plus avec le propofol qu'avec l'isoflurane ; qu'une dysfonction neurocognitive postopératoire se développait, sans différence intergroupe, et qu'il n'y avait pas de corrélation entre les deux mesures de lésion neurologique, soit la mesure des S-100 β et l'évaluation neuropsychométrique.

Qu'est-ce que les S-100 β et que pouvons-nous apprendre de leur découverte ? Les marqueurs biochimiques servent à caractériser une lésion ou une dysfonction dans différents organes, comme la troponine I pour l'ischémie ou l'infarctus myocardique, la créatinine pour la dysfonction ou l'insuffisance rénale. La découverte d'un marqueur biochimique spécifique de lésion ou de dysfonction cérébrale serait très bien accueillie, car la lésion cérébrale qui survient à la suite d'une intervention cardiaque est courante et peut être difficile à diagnostiquer sans les examens d'imagerie tomodensitométrique ou de résonance magnétique réalisés au début de la période postopératoire.² Cependant, contrairement à d'autres marqueurs de dysfonction organique, un marqueur spécifique de dysfonction cérébrale a ses limites, puisque l'importance d'une lésion du système nerveux central, et le niveau de libération du marqueur correspondant, n'est pas nécessairement en corrélation avec le degré de dysfonction. En effet, un petit infarctus dans l'aire motrice, et le bas niveau de libération du marqueur correspondant, peut être plus dévastateur qu'un important infarctus silencieux au lobe frontal, comportant la libération notable d'un marqueur biochimique. Néanmoins, les tentatives de définition d'un marqueur spécifique ont mené à des recherches d'un certain nombre de marqueurs biochimiques dont la S-

100 β fait partie.³ La S-100 β est une protéine acide fixatrice de calcium trouvée en fortes concentrations dans les cellules gliales et de Schwann. Elle a diverses formes selon la configuration de la sous-unité alpha ou bêta, par exemple $\alpha\beta$, $\beta\beta$.⁴ On a d'abord cru que la sous-unité β était hautement spécifique du cerveau. La S-100 β est métabolisée dans le foie et excrétée dans l'urine. Sa demi-vie est d'environ 25 min.⁵ Il y a deux méthodes similaires d'évaluation des niveaux de protéines S-100 β présentant des basses limites de détection différentes (0,2 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ vs 0,02 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$).⁴ Les niveaux de S-100 β dans le sérum sanguin sont négligeables chez les sujets en santé et élevés après une lésion cérébrale, ce qui en fait apparemment une candidate idéale comme marqueur biochimique de lésion cérébrale à la suite de la cardiochirurgie. Les réductions des niveaux sériques de S-100 β après une intervention (dans le cas présent l'usage d'isoflurane ou de propofol) peuvent être l'indication d'un effet différentiel sur la lésion cérébrale.⁴

Avant d'accepter cette prémisse, il faut poser certaines questions qui pourraient influencer notre acceptation de leurs résultats. Premièrement, l'origine de la S-100 β est-elle tout à fait propre au cerveau ? Malheureusement, la réponse est non. En cardiochirurgie, en particulier, des niveaux élevés de S-100 β sont présents dans le sang drainé du médiastin par l'aspiration de la cardiectomie, ce qui montre la présence de S-100 β dans les cellules graisseuses du médiastin.⁶ On retrouve beaucoup moins de S-100 β si le sang est passé au travers d'un récupérateur de cellules.⁷ Ainsi, le sang retransfusé, provenant de la cardiectomie ou du drainage médiastinal, élèvera artificiellement les niveaux sériques de S-100 β – une observation fréquente dans les premières heures après une CEC comme on l'a vu dans l'étude de Kanbak *et coll.* et non pas toujours indicatrice d'une lésion cérébrale plus importante.

Deuxièmement, les S-100 β sériques sont-elles spécifiques pour tous les types de lésions cérébrales ? La réponse est aussi non. Il y a deux profils de libération de S-100 β , l'un est précoce et apparaît pendant ou peu après la CEC et se termine pendant les ~24 premières heures, l'autre maintient la libération au delà de 24 h. Ce dernier profil est de mauvais augure et clairement indicateur de lésion ou de dysfonction cérébrale importante⁸⁻¹¹ mais, au plan clinique, habituellement on a déjà à ce moment une bonne indication de la présence d'une atteinte neurologique, ce qui rend problématique la valeur de la mesure des S-100 β . La corrélation entre la libération précoce et la lésion cérébrale (troubles neuropsychiatriques en particulier) est beaucoup plus faible. La libération de S-100 β dans

ces conditions est reliée à la rupture de la barrière hémato-encéphalique comme faisant partie de la réponse inflammatoire,^{12,13} laquelle n'est pas nécessairement la même qu'une lésion cérébrale.¹⁴ De plus, l'atteinte de la performance neuropsychologique est principalement reliée à une lésion de la matière grise tandis que la libération de S-100 β est le reflet d'une lésion de la matière blanche.¹⁵ Aussi, la contamination des niveaux de S-100 β sériques par une perfusion supplémentaire de sang médiastinal récupéré, contaminé par des S-100 β , fausse l'interprétation de beaucoup d'études réalisées avant 1999. Même si on tient compte de cette variable confusionnelle, les études réalisées pour corréler les troubles neuropsychiatriques et les niveaux sériques de S-100 β ont montré des résultats disparates.^{7,16}

Finalement, certains facteurs présents pendant la cardiochirurgie pourraient influencer la sensibilité ou la spécificité du titrage. Cette question a été rigoureusement examinée et il semble que des médicaments comme le propofol, la protamine et l'héparine,¹⁷ le temps (si le titrage est fait dans les 48 h après le prélèvement),¹⁸ et l'hémolyse¹⁹ n'influencent pas les résultats du titrage.

Comment interpréter alors les données de Kanbak *et coll.* ?¹ Les niveaux différentiels de S-100 β entre les patients anesthésiés avec isoflurane vs propofol peuvent représenter un effet différentiel sur la barrière hémato-encéphalique (résultat possible et intrigant), sur le cerveau (moins probable selon ce qui précède) ou un artefact, surtout si du sang récupéré du médiastin a été transfusé. Il est difficile d'interpréter le degré de corrélation, ou son absence, avec les résultats neuropsychiatriques tant et aussi longtemps que ces questions ne seront pas clarifiées. Le bien-fondé d'études ultérieures portant sur ces possibilités existe donc certainement. En attendant, la S-100 β et sa corrélation avec les conséquences neurologiques doivent être considérée comme expérimentales jusqu'à ce qu'une meilleure connaissance des variables confusionnelles ne soit développée. Ce n'est pas prêt pour une large diffusion, pas encore.

References

- 1 Kanbak M, Saricaoglu F, Avci A, Ocal T, Koray Z, Aypar U. Propofol offers no advantage over isoflurane anesthesia for cerebral protection during cardiopulmonary bypass: a preliminary study of S-100 β protein levels. *Can J Anesth* 2004; 51: 712–17.
- 2 Ahonen J, Salmenpera M. Brain injury after adult cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 4–19.
- 3 Johnson P. Markers of cerebral ischemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 120–6.

- 4 Ali MS, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 287–98.
- 5 Jonsson H, Johnsson P, Hoglund P, Alling C, Blomquist S. Elimination of S100B and renal function after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14: 698–701.
- 6 Anderson RE, Hansson LO, Liska J, Settergren G, Vaage J. The effect of cardiectomy suction on the brain injury marker S100 β after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 847–50.
- 7 Jonsson H, Johnsson P, Alling C, Backstrom M, Bergh C, Blomquist S. S100 β after coronary artery surgery: release pattern, source of contamination, and relation to neuropsychological outcome. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2202–8.
- 8 Ueno T, Iguro Y, Yamamoto H, Sakata R, Kakihana Y, Nakamura K. Serial measurement of serum S-100B protein as a marker of cerebral damage after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1892–8.
- 9 Jonsson H, Johnsson P, Alling C, Westaby S, Blomquist S. Significance of serum S100 release after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1639–44.
- 10 Wunderlich MT, Ebert AD, Kratz T, Goertler M, Jost S, Herrmann M. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke* 1999; 30: 1190–5.
- 11 Johnsson P, Backstrom M, Bergh C, Jonsson H, Luhrs C, Alling C. Increased S100B in blood after cardiac surgery is a powerful predictor of late mortality. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 162–8.
- 12 Mazzone A, Gianetti J, Picano E, et al. Correlation between inflammatory response and markers of neuronal damage in coronary revascularization with and without cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2003; 18: 3–8.
- 13 Kapural M, Krizanac-Bengez Lj, Barnett G, et al. Serum S-100 β as a possible marker of blood-brain barrier disruption. *Brain Res* 2002; 940: 102–4.
- 14 Lloyd CT, Ascione R, Underwood MJ, Gardner F, Black A, Angelini GD. Serum S-100 protein release and neuropsychologic outcome during coronary revascularization on the beating heart: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 148–54.
- 15 Hammon JW Jr, Stump D. Commentary: Biochemical markers of brain injury after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 130–1.
- 16 Westaby S, Saarvedt K, White S, et al. Is there a relationship between serum S-100 β protein and neuropsychologic dysfunction after cardiopulmonary bypass? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 132–7.
- 17 Gao F, Harris DN, Sapsed-Byrne S, Sharp S. Neurone-specific enolase and Sangtec 100 assays during cardiac surgery: part I - the effects of heparin, protamine and propofol. *Perfusion* 1997; 12: 163–5.
- 18 Sapsed-Byrne S, Gao F, Harris DN. Neurone-specific enolase and Sangtec 100 assays during cardiac surgery: part II - must samples be spun within 30 min? *Perfusion* 1997; 12: 167–9.
- 19 Gao F, Harris DN, Sapsed-Byrne S, Sharp S. Neurone-specific enolase and Sangtec 100 assays during cardiac surgery: Part III - does haemolysis affect their accuracy? *Perfusion* 1997; 12: 171–7.