



Exempla trahunt - příklady táhnou

Doc. MUDr. Ján Lepej, CSc. m. prof.^(1, 6), MUDr. Juraj Podhradský⁽²⁾, RNDr. Katarína Lepejová⁽³⁾,
MUDr. Renáta Lenártová⁽⁴⁾, Mgr. Mária Kičinková⁽⁴⁾, MUDr. Ivan Bernasovský⁽⁵⁾,
Prof. MUDr. Miroslav Kitka, CSc.⁽²⁾, MUDr. Igor Marin⁽¹⁾

⁽¹⁾Inštitút nukleárnej a molekulárnej medicíny Košice, ⁽²⁾Klinika úrazovej chirurgie FNLP Košice, ⁽³⁾ROCHE Slovensko, s.r.o., Bratislava, ⁽⁴⁾Labmed a.s. Košice, ⁽⁵⁾Klinika rádiológie a zobrazovacích metód FNLP Košice, ⁽⁶⁾Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, n.o. Bratislava

Proteín S100 u pacientov po mozgovej traume

III. časť: Faktory, ktoré ovplyvňujú hladiny S100 a interpretácia výsledkov meraní

VÝSLEDKY a DISKUSIA (tretia časť - dokončenie)

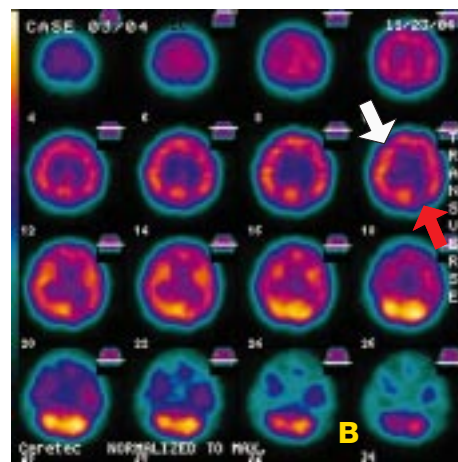
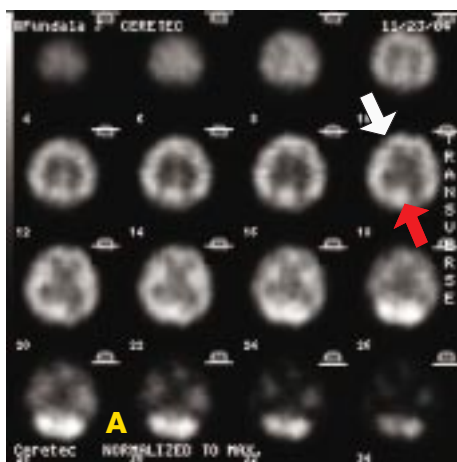
V poslednej časti nášho seriálu článkov poukážeme na faktory, ktoré sekundárne môžu ovplyvňovať hladinu S100 u pacientov po kraniocerebrálnej traume (KCT) a na záver, na základe predchádzajúcich poznatkov, navrhujeme algoritmus použitia S100 v traumatológii.

8. A) Vplyv času odberu S100 na prínos laboratórnej diagnostiky KCT

V literatúre sa odporúča odber S100 po príchode pacienta na ošetrovanie. Ingebrigsten *et al.* [1] do štúdie zaradili pacientov vyšetrených do 12 hodín po traume. Striktnejšie kritérium považuje za optimál-

ny interval do 6 hodín [2]. Túto podmien-

ku sme sa snažili dodržať, ale vzhľadom



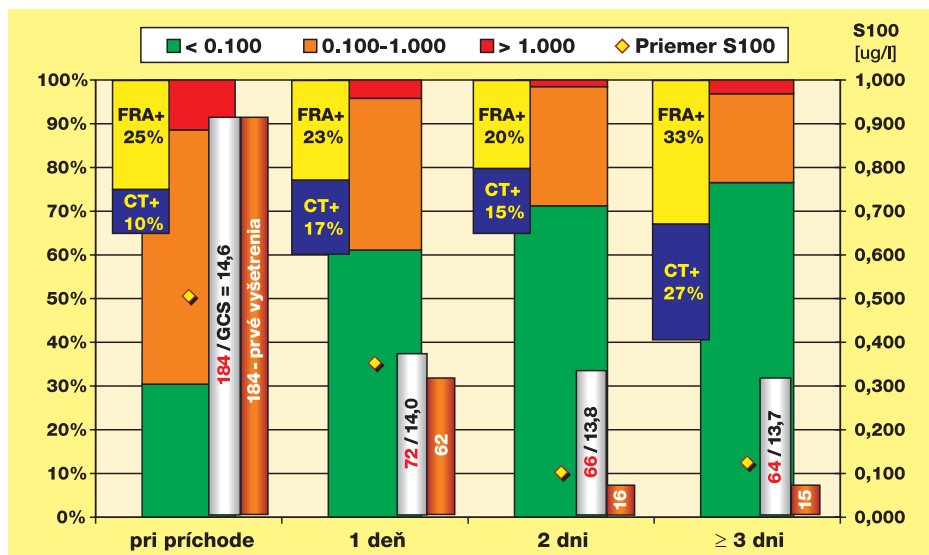
Obrázok č. 5: 26 ročný muž bol zrazený autobusom s nárazom do hlavy vpravo vpredu (smer bielej šípky). Pri prijatí GCS=15 a amnézia na mechanizmus úrazu. Bol ošetrený lokálny nález, RTG lebky bolo negatívne a CT vyšetrenie pre negatívny neurologický nález nebolo indikované. Po dvoch dňoch (začiatok štúdie) bola stanovená hodnota S100 = 0.07 µg/l a vykonaná scintigrafia (rCBF). Zobrazilo sa malé ložisko v mieste nárazu a väčšie hypoperfúzne ložisko okcipitálne vľavo, na kontralaterálnej strane miesta úrazu (counter cup). Zobrazenie v šedej A a farebnej škále B, ktorá je pre interpretáciu vhodnejšia. Príklad fyziologickej hodnoty z neskoro vyšetrenej S100 pri pozitívnom rCBF vyšetrení.

na rôzne, prevažne subjektívne príčiny (pacient neskoro vyhľadal pomoc, neznáme trvanie bezvedomia a pod.), nebolo možné vyjadriť časový úsek medzi traumou a vyšetrením presne v hodinách, ale len v dňoch. Uvedomujeme si nepresnosť tohto hodnotenia, pretože do skupiny 1 deň mohol byť zaradený pacient, kde časový úsek predstavoval len 3 hodiny (úraz 11.3.05 o 22.00 a vyšetrenie 12.3. o 01.00 nasledujúceho dňa).

Z tohto pohľadu za akceptovateľné sme považovali striktné kritérium označené **0 dní** (vyšetrenie po príchode v deň úrazu). Ako voľnejšie kritérium sme zvolili **1 deň** (odber v nasledujúci deň po traume). Pretože sme u časti pacientov vykonali druhý odber aj za 24 hodín a ďalšie kontrolné odbery aj v iné dni, môžeme z pohľadu dĺžky intervalu medzi traumou a stanovením S100 posúdiť, za aký čas po úraze prestáva byť hladina S100 diagnosticky prínosná a stáva sa diagnosticky menej citlivá ako rádiologický nález.

Pre testovanie tejto hypotézy sme použili skupinu všetkých stanovení (teda aj opakované merania), preto počet meraní je vyšší ako celkový počet pacientov. Rozdelili sme ich podľa dĺžky intervalu medzi traumou a odberom na 4 skupiny: **0** - S100 meraná v deň úrazu, **1** - meranie v nasledujúci deň, **2** - dva dni po KCP a **3** - tri a viac dní po traume. Namerané hodnoty sme posudzovali rovnakým spôsobom ako v predchádzajúcich častiach seriálu (počet fyziologických výsledkov, nízkych a vysokých patologických hodnôt a priemer S100) a porovnali sme ich s diagnostikovanou patológiou pomocou zobrazovacej metódy. Ako patologický rádiologický výsledok sme uvažovali CT pozitívne pre mozgovú traumu a RTG nález fraktúry. Výsledky vyjadruje graf č. 6. Prehľad výsledkov porovnania uvedených 4 súborov je v tabuľke č. 6.

Z grafu a tabuľky vidíme, že počet patologických výsledkov S100 s predĺžením intervalu medzi traumou a vyšetrením rýchlo klesá. Relatívne zastúpenie patologických rádiologických nálezov, pri ktorých sa predpokladá zvýšená hladina S100, postupne rastie. U pacientov vyšetrených pri príchode má 70 % patologickú hodnotu S100, ale len 35 % pozitívny CT nález alebo akúkoľvek fraktúru. Rozdiel medzi oboma skupinami je 35 % v pro-



Graf č. 6: Porovnanie % pozitívnych rádiologických nálezov pre poškodenie mozgu (patologické výsledky CT sú označené CT+ v modrom a nálezy zlomenín FRA+ v žltom stĺpci) s % hodnôt S100 v závislosti na čase odberu po KCT. Kosoštvorec je priemerná hodnota S100 v skupine. Strieborné stĺpce predstavujú počet všetkých meraní a bronzové reprezentujú počet vstupných vyšetrení.

Parametre skupiny	Počet dní od traumy do odberu			
	0 deň	1 deň	2 dni	≥ 3 dni
Počet stanovení v skupine	184	72	67	64
Priemerná hodnota GCS v skupine	14,60	14,02	13,80	13,60
Priemer S100 všetky stanovenia [µg/l]	0,506	0,353	0,103	0,125
± SD všetky stanovenia	0,946	1,111	0,173	0,227
% patologických hodnôt S100	70%	39%	28%	23%
% patologickej rádiologickej DG (RDG)	35%	40%	35%	60%
Rozdiel v citlivosti (S100 - RDG)	35%	-1%	-7%	-36%

Tabuľka č. 6: Prehľad výsledkov S100 a rádiologickej diagnostiky pri rozdelení celého súboru podľa dĺžky časového intervalu medzi traumou a časom odberu vzorky.

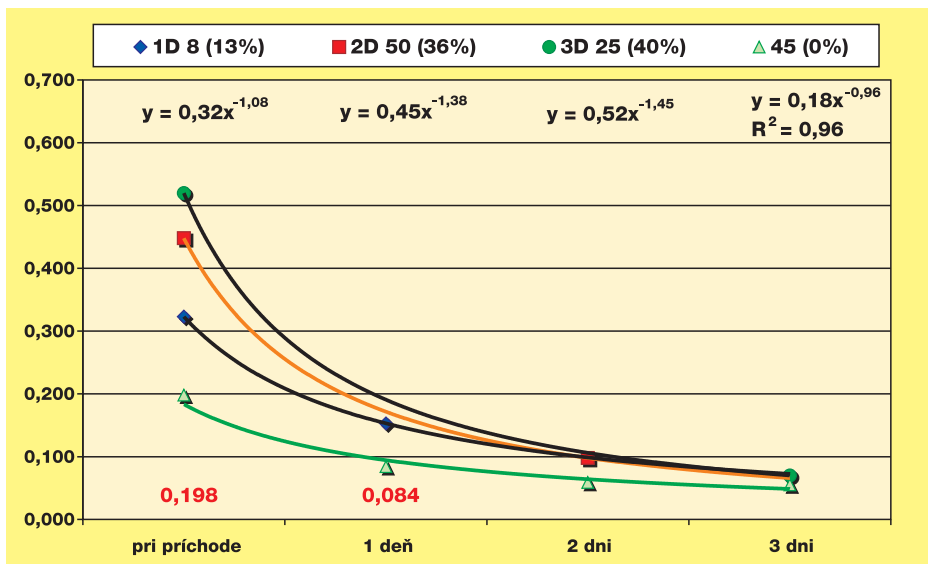
spech S100, ktorý je tu výrazne citlivejší marker ako zobrazovacie metódy. V nasledujúcich skupinách (1 deň, 2 dni, 3 a viac dní po traume) postupne klesá zastúpenie patologických hodnôt S100 (v %) a rastie rozdiel medzi počtom pozitívnych rádiologických nálezov a laboratórnou diagnostikou v neprospech S100 (z -1%, cez -7% až na rozdiel -34%).

Napriek tomu, že priemerné hodnoty S100 sú pre jednotlivé skupiny odlišné, rozdiely medzi nimi nie sú štatisticky významné (na hladine $p < 0,05$). S predĺžením intervalu medzi KCT a odberom krvi na S100 na 1 a viac dní, klesá počet detegovaných patologických nálezov pomocou S100 a zobrazovacia diagnostika sa stáva senzitívnejšia. Napriek tomu, že priemerná hodnota GCS je nižšia (čo signalizuje závažnejšie stavy), sú priemerné hodnoty S100 nižšie, čo poukazuje na význam sledovania tohto parametra vo vzťahu ku zobrazovacej metóde len v akútnom štá-

diu a maximálne 1. deň po úraze. Preto v našom výberovom súbore z II. časti seriálu sme vylúčili merania vykonané neskôr ako na druhý deň [3].

9. Aký majú význam opakované merania S100?

Nygren *de Boussard et al.* [4] pozorovali v skupine pacientov s negatívnym CT rýchly pokles priemerných hodnôt S100 za 24 hodín, z 0,125 µg/l na hodnotu 0,089 µg/l. V našom súbore sme zistili podobné údaje. V podobnej skupine pacientov (negatívne CT) sme namerali pokles z 0,198 µg/l na 0,084 µg/l za 24 hodín. Pokúsili sme sa graficky a matematicky vyjadriť rýchlosť eliminácie S100. Údaje od pacientov boli zoradené do 3 skupín, podľa intervalu od opakovaného vyšetrenia, pričom sa zohľadnili aj % patologických RTG nálezov. Ako samostatná krivka boli vyhodnotení pacienti s negatívnym RTG nálezom. Výsledkom je graf. č. 7.



Graf č. 7: Elimináčné krívky zíískané z opakovanéch meraníí v 4 skupiních pacientov s rozdielnímémé časom opakovaného vyíšetrenía 1-3 dni (D). Pri označení číslo vyjadruje počet pacientov v skupine a hodnota v zíátovke % patologickéch výsledkov (CT+ a/alebo fríktúra). Zeleníy trojuholník sú pacienti s negatíívním CT/RTG. Rovnice sú vyjadrenímé mocninného funkcie, ktorá najlepíšie korelovala s nameraníými hodnotami.

Z grafu je vidno, že východiskové priemérné hodnoty S100, ako aj ríchlosť eliminácie, závisia od rozsahu patologického nílezu. Tento je vyjadreníy pri počte hodnoteních pacientov ako percentuálny ú údaj. Zo štúdiíí u pacientov s operíaciami na otvorenom srdci [5] ako aj z experimentílnéch prác vyplíva, že hladiny S100 po krítkodobom tkanivovom poíškodeníí prudko klesajú s poléčasom S100 v priemére 97 (75-136) minút [6]. Ak víak pôsobením patologického procesu uvoľňovanie S100 do krvi pretríváva, možno predpokladať pomalíší pokles.

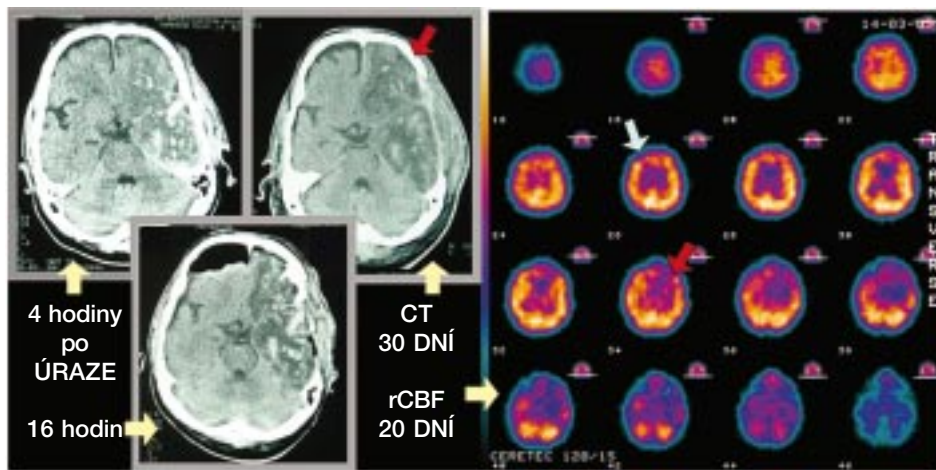
Níš súbor opakovanéch vyíšetreníí, žíiaľ, nebol dostatočne veľkíy a kompaktníy, pretoíže opakované vyíšetrenía sa nevykonívali víždy v rovnakom intervale od vstupného testu. Z celkového počtu 96 opakovanéch vyíšetreníí S100 pri príchode bolo 23 fyziologickéch alebo hraničných hodnút, kde ani u jedného pacienta nedoíšlo k zmene do patologickéch hodnút, kde doíšlo k vzostupu alebo hladina S100 stagnovala len u 7 pacientov. Z toho bolo 6 detíí (bez rozsiahleíjšíj traumy) a 1 dospelíy s CHRI a fríktúrou.

Pre posúdeníie stavu pacienta a všade tam, kde je hodnotenie klinickéch symptúmov zloížité alebo pouížitéie zobrazovacíích metúod nákladné, sa ukazuje bytí opakované stanoveníie hladiny S100 veíľmi úžitocné. To ukazuje aj kazuistika na obrízku č. 6, ktorá dokumentuje pomalíy pokles hladiny S100 pri zíávaínej KCT.

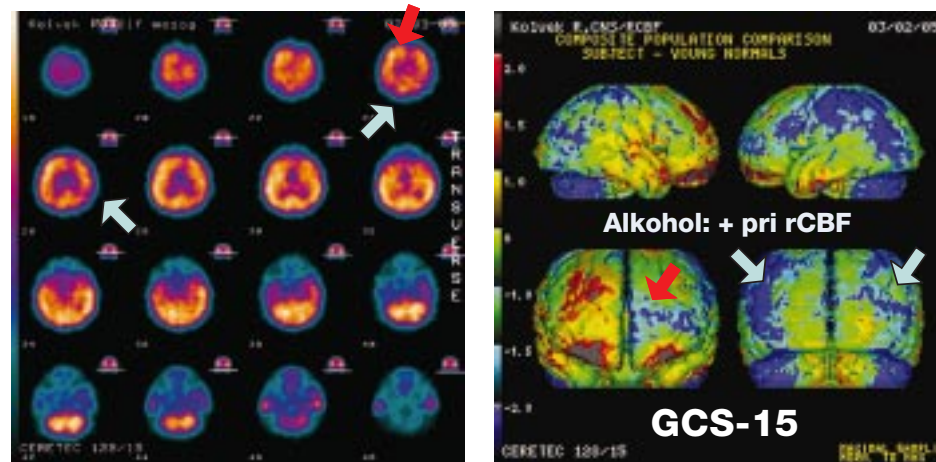
Za pozornosť stoja prípady, kde doíšlo k vzostupu patologickéch hladiny pri druhom vyíšetreníí, alebo naopak pri ríchlej normalizácii hladiny nedoíšlo ku klinickému zlepíšeníiu. Takúchto ú údajov je pomerne málo na podrobnejíšiu analízu a preto budú potrebné ďalíšie štúdie orientované túmtú smerom.

10. Spúsobuje alkohol v krvi zívýšeníy výskyt patologickéch hodnút S100?

Intoxikácia alkoholom u pacientov s KCT spúsobuje víážny diagnostickéy problém, pretoíže múže maskovať niektoré príznaky poíškodenía mozgu. Vplyv alkoholu bol vo väčíšine prác vylúčeníy [1, 7]. Avíšak **Mussac a spol.** [8] na zíklade ROC analízy



Obrízek č. 6: 45 ročný muž pri lyížovaníí narazil hlavou do stromu. Víbezdovími bol prevezeníy do regionílného nemocnice, odkíiaľ po stabilizácii stavu preíšiel do KúCH na operačný zíkrok. Na sérií CT víľavo sú prítomné rozsiahle loížiskía krvíacania s kontúziou vo frontílnom a temporílnom laloku s triíštíivíou fríktúrou frontílného a temporílného kosti. Po operaícii prechodníy víývoj pneumocefalu vípravo frontílné, odstrínené úlomky kosti. Vstupnía hodnota S100 bola 0,65 μg/l. Pokles po 20 dínúch na 0,242 μg/l signalizuje zíávaínosť stavu, ale s tendenciou zlepíšenia. Scintigrafia rCBF po 20 dínúch od traumy vykazuje meníší rozsah poíškodenía, ako sú zmeny na neskoríšie vykonanom CT (íerveníé íipky = rovníakía rovina rezu). Pacient bol pri prepustení schopníy chúdze a komunikíacie, pretríváva neurologickéa symptomatolúgia.



Obrízek č. 7: Píklad patologickéch hodnút S100 po poúžitíí alkoholu. 63 r muž ú dával, že doma ú dájne spadol a ú drel si hlavu; víbezdovími nebol. Pre bolesti hlavy za 2 dni vyhíľadal lekársku pomoc. Iníciílnéa hladina S100 bola po 2 dínúch od traumy nížka - 0,083 μg/l. RTG lebky vykazuje fríktúru parietílného kosti víľavo a na CT bola zistenía mozgovía atrofía, víľavo frontílné hypodenzita staríšieho ú dáta. Neurologickém vyíšetreníím koníštatovaná poíčiníajúca alkoholickéa demencia. Scintigrafické vyíšetreníie rCBF koreíšponduje s CT nílezom - frontílné víľavo defekt a symetrickúy znííženíy preíkrveníie ví parietílnéch lalokoch s poíčetníými nehomogenitíami. Na scintigrafííu, ktorá bola vykonaná po prepustení sa pacient dostívil pod vplyvom alkoholu, z odobratej krvi bola nameranía zívýšenía hladina S100 = 0,183 μg/l.

zy 139 pacientov s traumou CNS počas „München Oktoberfest 2000“ zistili, že hoci intoxikácia alkoholom neovplyvňuje meranie S100; iba hodnoty pod 0,21 µg/l môžu indikovať neprítomnosť primárneho poškodenia mozgu. Pokúsili sme sa overiť tento problém aj v našom materiáli, zvlášť po kazuistike na obr. č. 7.

Porovnali sme rovnako definované súbory u pacientov, kde bol vplyv alkoholu jednoznačný (laboratórne) alebo klinicky pozorovaný (27 %) so súbormi vybranými za rovnakých podmienok, ale s negatívnym, alebo nepravdepodobným nálezom alkoholu v krvi (64 %). Do výpočtov nie sú zaradení pacienti (9 %), kde sme z dokumentácie nedokázali posúdiť vplyv alkoholu. Výsledky porovnaní sú v tabuľke č. 7 a na grafe č. 8.

Z hodnotenia vyplýva, že v celom súbore (All), je prítomný signifikantný rozdiel (na hladine $p < 0,05$) v priemernej hodnote S100, ako aj vo výskyte stredne vysokých patologických hodnôt. Skreslenie môže byť spôsobené výskytom ostat-

ných typov patológií v týchto dvoch skupinách. Keď sme porovnali pomerne homogénne skupiny s negatívnym CT aj RTG nálezom (1), zistili sme nesignifikantný rozdiel v priemerných hodnotách S100, čo znižuje pravdepodobnosť priameho ovplyvnenia alkoholom u pacientov s minimálnou KCT.

Naopak, v skupine (3-4) so závažnými poškodeniami CNS, ktoré boli obvykle kombinované s fraktúrami, boli u pacientov pod vplyvom alkoholu priemerné hodnoty S100 vyššie, avšak rozdiel nebol signifikantný. Predpokladáme, že pomerne malé poškodenie mozgových buniek podmienené intoxikáciou alkoholom, bolo len nesignifikantným príspevkom v celkovo vysokej hladine vyvolanej devastáciou neuroglie.

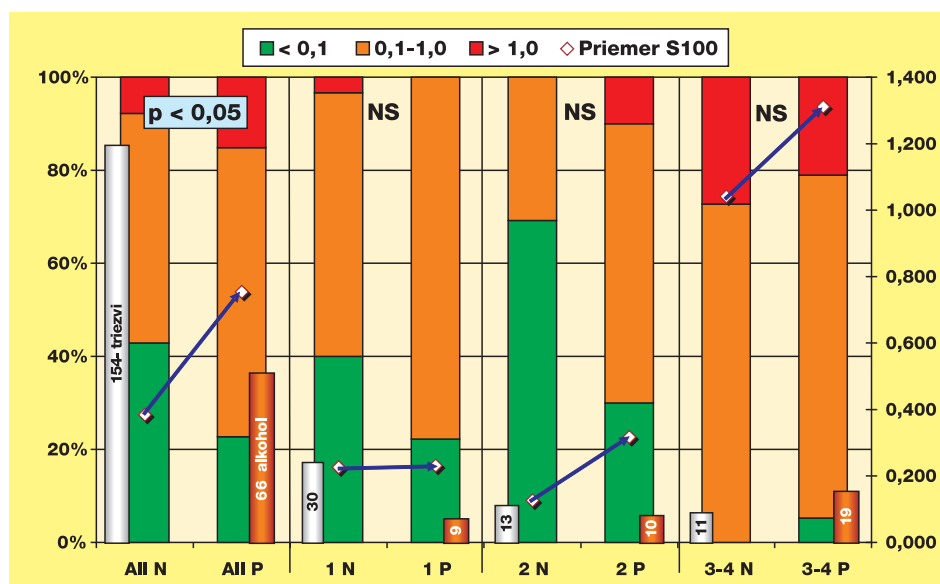
Najzaujímavejšia bola skupina (2) s ne-traumatickými zmenami na CT mozgu. Jednalo sa o pacientov s atrofiou degeneračnými alebo ischemickými zmenami. Napriek tomu, že v skupine bez alkoholu bol vyšší počet fraktúr (ktoré sú taktiež zdroj-

om vyššej hodnoty S100), bola priemerná hodnota S100 podstatne nižšia (0,126 µg/l oproti 0,317 µg/l v skupine s alkoholom). Rozdiel nebol signifikantný pre veľmi malé podskupiny (13 a 10 pacientov) s týmto postihnutím. Výsledky sa však zdajú mať logický základ, keď primárne poškodené tkanivo CNS je citlivejšie na toxické pôsobenie alkoholu a/alebo poruchy hematoencefalickej bariéry umožňujú jeho vyšší prestup do krvného obehu. Pre vykonanie konečných záverov bude potrebné ďalšie sledovanie a vytvorenie väčších a homogénnych skupín.

Na malej vzorke 6 dobrovoľníkov sme testom zistili, že po príjme „tvrdého“ alkoholu (slivovica) v dávke 0,8 g/kg hmotnosti a dosiahnutí „bežnej“ hladiny alkoholu krvi (za 2 hodiny v priemere 1,51 ‰), u 5 zo 6 prípadov došlo k minimálnemu vzostupu S100, pričom ani raz sa nedosiahla patologická hodnota. V našom pokuse došlo len k nepatrnému vzostupu priemernej hladiny S100 z $0,051 \pm 0,015$ µg/l na hodnoty $0,056 \pm 0,017$ µg/l po 4 hodinách. Na rozdiel od nás škandinávski autori [9] v skupine 21 dobrovoľníkov síce dosiahli nižšiu priemernú hladinu 0,81 ‰ alkoholu v krvi, ale priemerné hladiny S100 za štyri hodiny stúpili z $0,077 \pm 0,02$ na $0,103 \pm 0,06$ µg/l. Skutočnosť, že sme v našej skupine (na rozdiel od Švédov) nezistili vzostup S100 do patologických hodnôt, pravdepodobne vyplýva nielen z malého počtu dobrovoľníkov, ale hlavne z dobrej „kondície“ (zdraví bez nešpecifických zmien v CNS) našej slovenskej vzorky.

Súbor podľa CT a RTG	Alkohol	počet	< 0,1	0,1-1,0	> 1,0	Priemer
(All) Všetci pacienti s posúdeným vplyvom alkoholu	Negat	154	66	76	12	0,384
	Pozit	66	15	41	10	0,754
(1) Negatívny CT aj RTG	Negat	30	12	17	1	0,226
	Pozit	9	2	7	0	0,231
(2) Nešpecifické zmeny na CT + prítomné iné zranenie	Negat	13	9	4	0	0,126
	Pozit	10	3	6	1	0,317
(3-4) Výrazná patológia na CT kombinovaná s RTG+	Negat	11	0	8	3	1,041
	Pozit	19	1	14	4	1,311

Tabuľka č. 7: Priemerné hodnoty S100 a výskyt fyziologických a patologických hodnôt vo vybraných súboroch pacientov.



Graf č. 8: Porovnanie percentuálneho zastúpenia nameraných hodnôt a zmeny priemeru S100 u pacientov trpezlivých (strieborné stĺpce) a pod vplyvom alkoholu (bronzové stĺpce). Označenie skupín je rovnaké ako v tabuľke č. 7. Stupnica vpravo udáva priemerné hodnoty S100 v µg/l.

11. Aké sú iné príčiny, ktoré ovplyvňujú hodnoty S100?

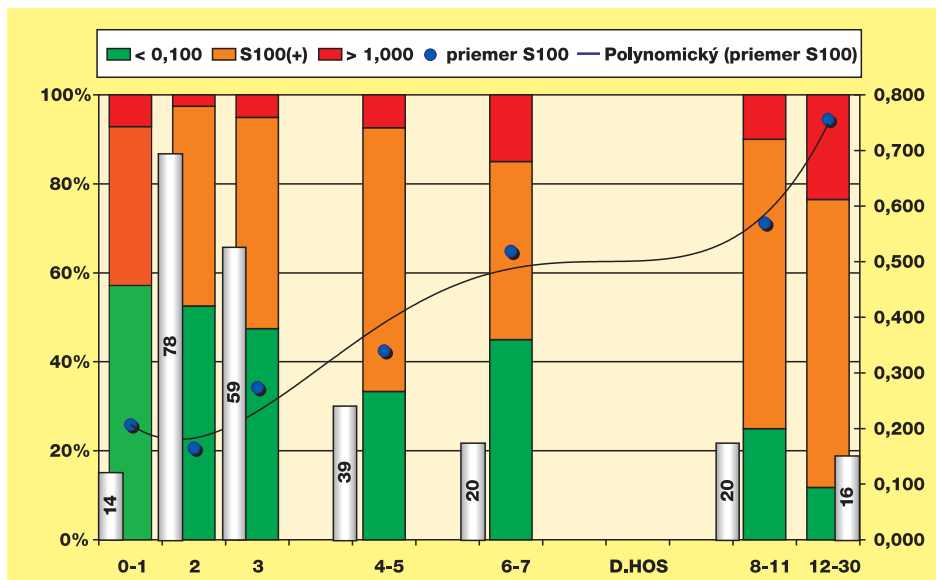
Základné vplyvy, podobne ako u iných fyziologických, či patologických analytoch v krvi, bývajú ovplyvnené vekom. Na základe sledovania zdravej populácie [10] bolo zistené, že u novorodencov sú fyziologické hladiny S100 výrazne vyššie, pohybujú sa nad 1,0 µg/l a s vekom postupne klesajú. Títo autori uvádzajú mediány hladín S100 u mladších (4-9 ročných) detí 0,365 µg/l a u starších (10-15 ročných) detí 0,310 µg/l. Priemerné hodnoty u dievčat boli mierne vyššie ako u chlapcov. Preto u detí má diagnostika KCT pomocou S100 svoje úskalia a vyžaduje presnejšie nastavenie hodnôt cut-off podľa vekových skupín.

V našej štúdií sme vyšetřili celkove 39 detí do 15 rokov, z toho bolo 11 dievčat (od 6 rokov) a 28 chlapcov (od 3 rokov). Priemerná hodnota S100 bola $0,281 \pm 0,675$ $\mu\text{g/l}$ u dievčat a $0,428 \pm 0,675$ $\mu\text{g/l}$ u chlapcov (nesignifikantný rozdiel). Hodnoty S100 sa pohybovali od $0,054$ $\mu\text{g/l}$ do $2,510$ $\mu\text{g/l}$, pričom nad $2,0$ $\mu\text{g/l}$ boli len u 2 chlapcov s jednoznačným CT pozitívnym nálezom kontúzie mozgu. Vysoké hodnoty nad $1,00$ sa vyskytli v 3 prípadoch (dvaja chlapci a jedno dievča), pričom všetci mali pozitívne nálezy fraktúry alebo početné pomliaždeniny. Pre problematické hodnotenie hladiny S100 u detí po úraze hlavy svedčí aj pretrvávanie vysokej hladiny S100 pri opakovanom vyšetrení (pozri časť. 9).

Z literatúry je známe, že vysoké hladiny S100 môžu byť spôsobené aj inými ochoreniami. Okrem už popisovanej traumy inej etiológie, hlavne postihujúce kostnú dreň - zlomeniny, pomliaždeniny tukového tkaniva a hrudníka, sú to kriticky chorí pacienti s orgánovým zlyhávaním. V týchto prípadoch stúpajúce hodnoty S100 korelovali pozitívne s hladinou laktátu a negatívne s hodnotou pH, čo poukazovalo na súvis s výraznou tkanivovou ischémiou [11]. Aj v našom materiáli sa vyskytovali vážne orgánové postihnutia. Najvyššie hodnoty S100 sme zistili u 6 pacientov s poraneniami hrudníka a pľúc, kde bola nameraná priemerná hodnota S100 = $4,315$ $\mu\text{g/l}$ (od $2,15 - 7,19$ $\mu\text{g/l}$), pričom len dvaja mali pozitívne CT pre KCT.

Pacienti s polytraumou majú vysoké hladiny S100. Ich monitorovanie môže mať aj inú úlohu, ktorá bude vyžadovať širšie zamerané štúdie. Analýzou 8 pacientov, ktorí od 1 do 23 dní po úraze exitovali, zisťujeme, že všetci mali hodnoty S100 zvýšené (od $0,163$ do $7,19$ $\mu\text{g/l}$ s priemerom $2,117$ $\mu\text{g/l}$). Pacient, ktorý exitoval až po 23 dňoch, ešte v 21. deň mal vysokú hladinu S100 = $1,175$ $\mu\text{g/l}$. Len v dvoch prípadoch sa jednalo o polytraumu, kde sa nezistilo poškodenie mozgu na CT a príčinou úmrtia boli komplikácie pri ťažkom poranení hrudnej steny.

Pri hodnotení nameranej hladiny S100 musíme brať do úvahy aj iné diagnózy, ako sú malígne melanómy a chronické neurologické ochorenia (najmä s poškodením hemato-encefalickej bariéry), ktoré môžu vyvolávať vyššie hladiny S100 a preto interferovať s akútnym nále-



Graf č. 9: Percentuálne zastúpenie nameraných hladín S100 pri prijatí pacienta po traume (farebné stĺpce), zmeny priemernej hodnoty S100 preložené polynomicou spojnicou trendu a počty pacientov v skupinách (strieborné stĺpce) podľa dĺžky hospitalizácie.

zom pri traume.

Časový profil uvoľňovania S100 do krvi je závislý na topografii, intenzite a patofyziológii poškodenia. Napríklad okamžité vyplavenie je vyvolané akútnou deštrukciou nervového tkaniva po KCT a oneskorené uvoľnenie zas primárnu alebo sekundárnu ischémiou, kde postupné poškodzovanie hemato-encefalickej bariéry hrá zásadnú úlohu [12]. Podľa novších prác, korelácia hladín S100 v CNS s hodnotami v plazme nie je dobrá, čo vysvetľuje aj predpoklad, že uvoľňovanie proteínu S100 nie je len dôsledkom poškodenia buniek CNS, ale že tento proteín hrá úlohu v reparačných pochodoch poškodeného tkaniva CNS [13].

12. Má výška hladiny S100 predpovednú hodnotu pre závažnosť a dĺžku liečby?

Meranie prognostickej ceny diagnostickej metódy je možné pomocou viacerých metód. U pacientov po KCT sa používa parameter GOSE (Glasgow outcome scale) [14] na meranie následkov po úraze. Tento sme nemohli použiť, pretože jeho hodnoty sme retrospektívne nezistili u reprezentatívneho počtu pacientov. Inou metódou je posúdenie dĺžky hospitalizácie. Táto do veľkej miery súvisí so závažnosťou stavu pacienta pri prijatí, nutnosťou operačného zákroku alebo inej dlhodobej liečby, ktorá nie je možná v ambulantnej starostlivosti. Priemerná doba hospitalizácie u celého súboru bola $5,3 \pm 5,8$ dňa. Najčastejšie tr-

vane hospitalizácie u tejto skupiny pacientov bolo 2 dni (modus), medián bol 3 dni. Najdlhšia hospitalizácia trvala 30 dní. Celý súbor sme rozdelili asymetricky (pozri graf č. 9), aby vytvorené skupiny obsahovali dostatočné počty pacientov (od 9-47). Z hodnotenia sme vylúčili 28 pacientov, ktorí boli preložení na iné oddelenie a jedného, ktorý exitoval pred dvadsiatym dňom hospitalizácie.

Porovnávali sme priemerné hodnoty hladiny S100 pri prijatí pacienta v jednotlivých skupinách, ako aj výskyt fyziologických a patologických hodnôt. Opakované vyšetrenia sme do výpočtu nezaraďovali, a ich porovnanie je súčasťou samostatnej analýzy. Ako vyplýva z grafu č. 9, so zvyšovaním priemernej hodnoty S100 > $0,400$ $\mu\text{g/l}$, klesá pravdepodobnosť krátkodobej hospitalizácie do 3 dní. Z 54 pacientov, ktorí boli hospitalizovaní viac ako týždeň, malo pri prijatí len 20% fyziologickú hladinu S100.

Ako sme už spomenuli v kapitole 9, pre posúdenie prognostického významu je dôležitá nielen vstupná hladina S-100, ale aj jej opakované vyšetrenia. Pre hodnotenie tejto témy je potrebné posúdiť väčší a homogénny súbor pacientov.

13. Odporúčanie ako indikovať a interpretovať hodnoty S100 u pacientov s KCT

Pre systematické a účelné využívanie nameraných hladín S100 v traumatológii odporúčame dodržiavať nižšie uvedené pod-

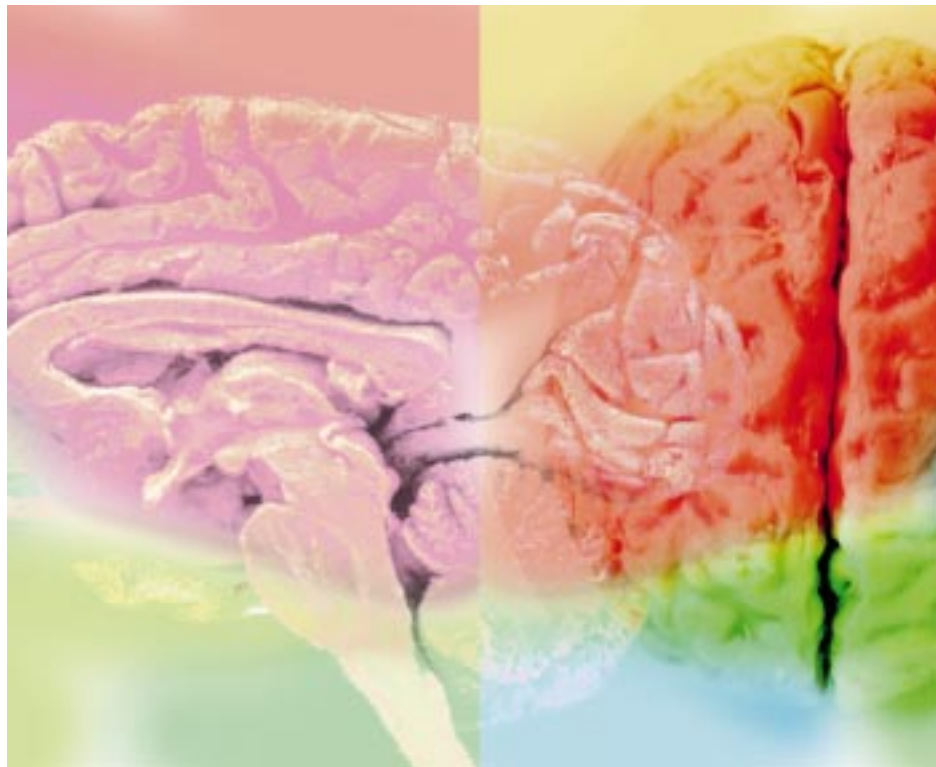
mienky predanalytickej a postanalytickej fázy. Tieto informácie tvoria súčasť manuálu pre pracovníkov úrazového oddelenia a ambulancií nášho pracoviska - KÚCH FNLP - Košice(2). Dôkladná informácia je podmienkou účelného využitia informácie pre prospech pacienta a pre skvalitnenie práce ošetrojúceho personálu

INDIKÁCIE pre odber S100 u pacientov po KCT:

- 1) Odber má byť súčasťou vstupných krvných testov u všetkých pacientov, ktorí spĺňajú tieto podmienky:
 - a) **Akýkoľvek úraz hlavy**, kde je časový interval medzi úrazom a príchodom na oddelenie **maximálne do 12 hodín**. Pretože optimálne výsledky sa dosahujú do 6 hodín pre interpretáciu je rozhodujúca znalosť trvania intervalu medzi úrazom a hladinou S100!
 - b) ak pacient prišiel po úraze neskôr ako za **12 hodín** a jedná sa o **ťažší izolovaný úraz hlavy pri (GCS<14)** a chceme sledovať jeho stav alebo posúdiť prognózu z opakovaných vyšetrení S100. Ak predpokladáme, že hladina S100 bude vysoká.
 - c) Všade, kde sa jedná o **stav nejasného bezvedomia pri prijatí**, aj keď nie je jasné, či trauma hlavy bola prítomná a kedy vznikla.

Základná INTERPRETÁCIA výsledkov S100 a následný ODPORÚČANÝ POSTUP:

- 1) Interpretácia PRVÉHO VÝSLEDKU S100:
 - a) **Fyziologická hodnota S100 < 0,08 µg/l** - nie je potrebné žiadne opatrenie. Ak je GCS 14 a 15 pravdepodobnosť pozitívneho CT pre poškodenie mozgu je menej ako 1%! Ak pri takejto hodnote je prítomné bezvedomie, je potrebné pátrať po jeho inej príčine a zopakovať S100 (na vylúčenie chyby).
 - b) **Hraničné hodnoty S100 = 0,08 - 0,10 µg/l** - treba zvýšiť opatrnosť a sledovať pacienta, ale pravdepodobnosť pozitívneho CT pre poškodenie mozgu nepresahuje 8%.
 - c) **Nízko pozitívna S100 = 0,10 - 0,20 µg/l** - je potrebná opatrnosť,



o potrebe CT rozhodne neurologické vyšetrenie a ostatné nálezy, hlavne ak nie sú pridružené iné úrazy. U detí a seniorov takýto výsledok nemusí byť ešte patologický.

- d) **Pozitívna S100 > 0,20 µg/l**, v prípadoch s **GCS 14 a 15** signalizuje vhodnosť indikácie CT hlavy aj bez jednoznačnej neurológie - pozitívne CT je nad 25 %, **HLAVNE** v prípade, ak nie je prítomná polytrauma (zlomeniny alebo rozsiahle pomliaždeniny).
 - e) V prípadoch **GCS 14 a 15** pri hodnotách **S100 > 0,50 µg/l**, indikovať CT hlavy vždy, pretože pravdepodobnosť pozitívneho nálezu stúpa až na 50%.
 - f) V prípadoch **GCS 14 a 15** pri hodnotách **S100 > 1,00 µg/l**, pacienta indikovať na CT hlavy vždy, aj keď nie sú prítomné neurologické príznaky a hlavne vtedy, ak nie je prítomná polytrauma (zlomeniny a/alebo rozsiahlejšie pomliaždeniny).
- 2) V prípade **každého pozitívneho výsledku S100** sa test opakuje do 24-48 hodín na posúdenie prognózy pacienta - Interpretácia **DRUHÉHO a ďalších VÝSLEDKOV**:
 - a) **Normalizácia hodnoty S100 < 0,08 µg/l** - dobrá prognóza.
 - b) Hodnota S100 sa **zlepšila, ale ne-**

normalizovala (rozdiel pod -20 % východiskového stavu) je vysoko pravdepodobne pretrvávajúce uvoľňovanie proteínu z traumatického ložiska - ale pravdepodobné zlepšovanie stavu

- c) Ak sa **hladina S100 nemení alebo stúpla** poukazuje na pravdepodobné zhoršenie stavu - ischemizácia mozgu, alebo tkanív (hlavne tukového) pre iné traumatické zmeny pri polytraume je interpretácia obťažnejšia ale „nevešti nič dobré“!!!
- 3) **Prognostické kritérium**: Ak je hodnota **S100 >0,50 µg/l**, klesá pravdepodobnosť krátkodobej hospitalizácie do 3 dní pod 15%.

ZÁVERY (3)

Napriek stovke prevažne optimisticky ladených klinických štúdií, interpretácia zvýšenej hladiny S100 u pacientov po KCT nie je jednoduchá. Hlavnou zásadou pre akékoľvek hodnotenie zostáva, že vzorka musí byť odobratá a vyšetrená ihneď po príchode na ambulanciu. Bez znalosti trvania intervalu medzi traumou a odberom je hodnotenie významne zhoršené, niekedy až nemožné.

Druhým veľmi vážnym faktorom je intoxikácia alkoholom, ktorá zhoršuje, až

znemožňuje posúdenie klinického stavu, GCS skóre pre objektívne rozhodnutie o indikácii pre CT. Podľa literárnych údajov [15, 16] na pracoviská traumatologických centier prichádza asi 45 % (Nemecko) až 50 % (USA) pacientov s KCT pod vplyvom alkoholu. Aj keď u nás toto percento bolo odhadované len na 27-30 % predstavuje vážny klinický problém. Aj keď sa názory na vplyv alkoholu na koncentráciu S100 líšia, predpokladáme, že mierny až stredný vzostup hladiny v sére je podmienený jeho priamym toxickým pôsobením na tkanivo CNS a oplyvnením transportu S100 cez hemato-encefalickú bariéru. Tento sa môže prejaviť hlavne u starších pacientov, pri možnej tranzitórnej ischémii (ktorá mohla byť aj príčinou úrazu) a všade tam, kde sa dajú predpokladať zmeny v CNS (ako napríklad u epi-

leptikov a chronických alkoholikov). Pozorovali sme, že v skupine pacientov s alkoholom v krvi sa vyskytli častejšie vážnejšie poranenia, ktoré sa taktiež podieľali na vyššej priemernej vstupnej koncentrácii S100 v sére.

Využitie vysokej negatívnej prediktívnej hodnoty proteínu S100 ako rozhodovacieho kritéria pre indikáciu CT vyšetrenia, umožňuje redukovať počet indikovaných CT pri malej KCT o 30 % [15]. Toto sa považuje za významný príspevok k ekonomickým úsporám v zdravotnej starostlivosti, preto v niektorých krajinách (Nemecko) došlo k zmene klinického protokolu. V USA v čase prípravy tohto článku nebola licencia na klinické používanie S100, ale jeho zavedenie by predstavovalo úsporu až 300 000 USD ročne [16]. Pretože u nás, na rozdiel od väčšiny krajín EU

a USA, nie je CT indikované u všetkých pacientov s malou KCT, a výber sa robí na základe klinického vyšetrenia, tento ekonomický efekt sa zatiaľ nezdá byť tak významný. Použitie indikátora S100 (rovnako ako v SRN) by však výrazne posilnilo princípy EBM (medicíny založenej na dôkazoch) pre zlepšenie rozhodovacích kritérií pre CT vyšetrenie.

Môžeme konštatovať, že v klinickom výskume využitia S100 stojíme na začiatku. Je potrebné sa zamerať na interakcie s inými ochoreniami, sledovať zmeny v priebehu ochorenia a ich prínos pre manažment pacienta. Jedno je isté, zavedenie S100 znamená ďalší užitočný parameter laboratórnej diagnostiky, ktorý urýchľuje rozhodovací proces a pre pacientov predstavuje zvýšenie bezpečnosti zdravotnej starostlivosti.

Literatúra:

- 1) **Ingebrigtsen T.**, Romner B., Marup-Jensen S., Dons M., Lundquist C., Belliner J., Alling C., Borgesen S.E.: *The clinical value of serum S100 protein measurements in minor head injury: a Scandinavian multicentre study*, *Brain injury*, 2000, 14, 12, 1047-1055.
- 2) **Biberthaler P.**, Mussack T., Weidermann E., Kanz K.G., Koelsch M., Gippner-Steppert C., Jochum M.: *Evaluation of S-100b as a Specific Marker for Neuronal Damage Due to Minor Head Trauma*, *World J. Surg.* 25, 2001, 93-97.
- 3) **Lepej J.**, Podhradský J., Lepejová K., Lenártová R., Kičinková M., Beluš P., Bernasovský I., Kitka M., Marin I.: *Proteín S-100 u pacientov po mozgovej traume II. časť: Aký je vzťah laboratórnej a zobrazovacej diagnostiky*. *Labor Aktuell* 04/2006, 11-16.
- 4) **Nygren de Boussard C.**, Fredman P., Lundin A., Andersson K., Edman G., Borg J.: *S100 in mild traumatic brain injury*, *Brain injury*, 18, 7, July 2004, 671-683.
- 5) **Snyder-Ramos S.A.**, Gruhlke T., Bauer H., Bauer M., Luntz A.P., Motsch J., Martin E., Vahl C.F., Missler U., Wiesmann M., Böttinger B.W.: *Cerebral and extracerebral release of protein S100B in cardiac surgical patients*. *Anesthesia* 59, 2004, 344-349.
- 6) **Townend W.**, Dibble C., Abid K., Vail A., Sherwood R., Lecky F.: *Rapid elimination of protein S-100B from serum after minor head trauma*. *J Neurotrauma*. 2006 Feb; 23(2):149-55.
- 7) **Wehnl B.**, Fleischer B., et al.: *Evaluation Report part 3 Clinical Data - Brain Damage Indication. Study Elecsys S100, Project No. E14076*, 2004, 89-169.
- 8) **Mussack T.**, Biberthaler P., Kanz K.G., Heckl U., Gruber R., Linsenmaier U., Mutschler W., Jochum M.: *Immediate S-100B and neuron-specific enolase plasma measurements for rapid evaluation of primary brain damage in alcohol-intoxicated, minor head-injured patients*. *Shock*. 2002 Nov; 18(5): 395-400.
- 9) **Enochsson L.**, Carlsson-Sanz S., van der Linden J.: *The influence of alcohol and time on the S-100B levels of patients with minor head injury*. *European Journal of Neurology*, 2005, 12 (6), 445-448. ISSN 1351-5101.
- 10) **Portela L.V.C.**, Tort A.B.L., Schaf D.V., Ribeiro L., Nora D.B., Walz R., Rotta L.N., Silva C.T., Busnello J.V., Kapczinski F., Gonçalves C.A. Souza D.O.: *The serum S100B concentration is age dependent*. *Clinical Chemistry* 48, No.6., 2002. 950-956
- 11) **Roussos G.**, Routsis C., Stamataki C., Nanas E., Psachoulia S., Stathopoulos C., Koroneos A., Zervou A., Jullien M.: *Increased levels of serum S100B protein in critically ill patients without brain injury*. *Shock*. 2006 Jul; 26(1): 20-24.
- 12) **Stroick M.**, Fatar M., Ragoschke-Schumm A., Fassbender K., Bertsch T., Hennerici M.G.: *Protein S-100B a prognostic marker for cerebral damage*. *Curr Med Chem*. 2006; 13(25): 3053-60.
- 13) **Kleindienst A.**, Ross Bullock M.: *A critical analysis of the role of the neurotrophic protein S100B in acute brain injury*. *J Neurotrauma*. 2006 Aug; 23(8): 1185-200..
- 14) **Townend W.J.**, Guy M.J., Pani M.A., Martin B., Yates D.W.: *Head injury outcome prediction in the emergency department: a role for protein S100B*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73, 2002, 542-546.
- 15) **Biberthaler P.**, Linsenmaier U., Pfeifer K.J., Kroetz M., Mussack T., Kanz K.G., Hoehcherl E.F., Jonas F., Marzi I., Leucht P., Jochum M., Mutschler W.: *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 May; 25(5): 446-53.
- 16) **Peck P.**: *S-100 Measurement in Patients With Minor Head Injury Can Reduce CT Use*. *Jan. 18, 2005 (Phoenix)*