



Exempla trahunt - příklady táhnou

Doc. MUDr. Ján Lepej, CSc.(1, 6), MUDr. Juraj Podhradský(2), RNDr. Katarína Lepejová(3),
 MUDr. Renáta Lenártová(4), Mgr. Mária Kičinková(4), MUDr. Peter Beluš(2), MUDr. Ivan Bernasovský(5),
 Prof. MUDr. Miroslav Kitka, CSc.(2), MUDr. Igor Marin(1)
 (1)Inštitút nukleárnej a molekulárnej medicíny, (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 S-100 u pacientov po mozgovej traume

II. časť: Aký je vzťah laboratórnej a zobrazovacej diagnostiky pri úrazoch hlavy?

VÝSLEDKY a DISKUSIA (druhá časť - pokračovanie)

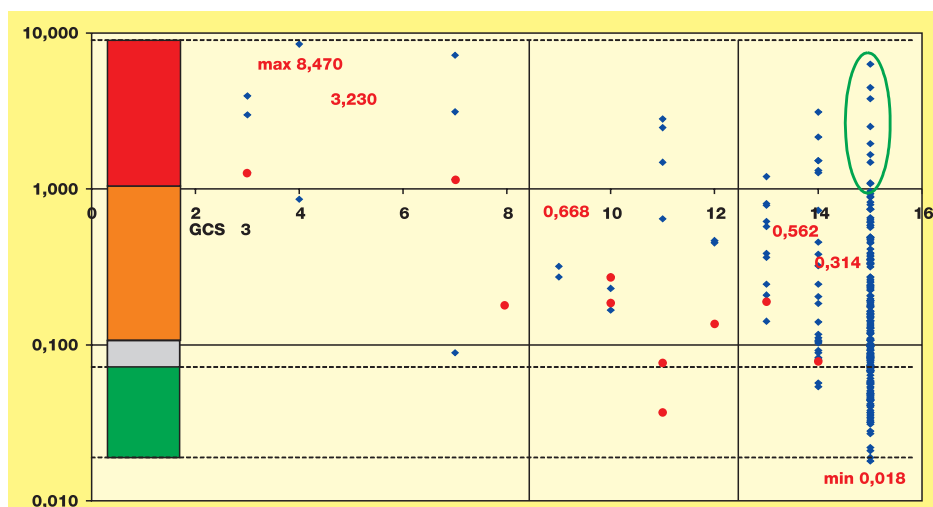
V predchádzajúcej časti sme hľadali odpoveď na otázku: „ovplyvňuje príčina úrazu hladinu S100?“. V dnešnom pokračovaní porovnávame namerané hodnoty S100 so závažnosťou mozgovej traumy (KCT) a výsledkami zobrazovacích metód v jej diagnostike a pokúsime sa stanoviť diagnostickú cenu S100 u pacientov po úraze hlavy.

3. Namerané hladiny S100 a vzťah k závažnosti KCT hodnotené pomocou GCS

U každého pacienta po príchode na kliniku bol vyhodnotený klinický stav pomocou stupnice od 3 do 15 bodov - GCS (Glasgow Coma Scale). Prehľad všetkých

278 výsledkov S100 zoradených podľa GCS je v grafe č. 2. V celom súbore bolo aj

31 pacientov, kde doba od traumy po odber S100 bola dlhšia ako 1 deň, preto sme

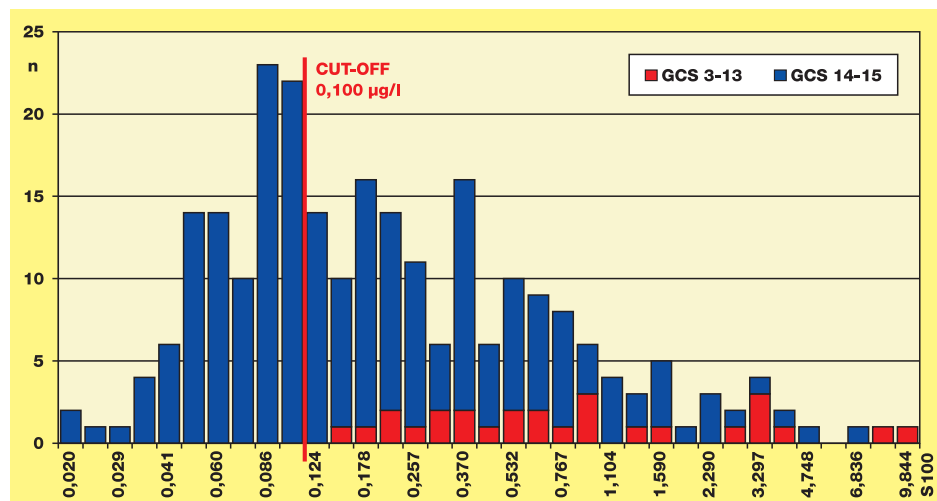


Graf č. 2: Distribúcia stanovených hodnôt S100 vyznačených farebným grafom (na osi y - semi-logaritmická stupnica) po prijatí podľa hodnoty GCS (os x). Červenými číslami sú označené: maximálna, minimálna nameraná hodnota a priemerné hodnoty pre jednotlivé skupiny ohraničené zvislicami.

ich z ďalšieho hodnotenia vylúčili. Na grafe č. 2 je časť z nich (10 v skupinách s GCS 3-14) označená červeným bodom. Z týchto 3 pacienti mali nameranú fyziologickú hladinu S100. Ostatných 21 prípadov neskorých odberov bolo zo skupiny s GCS 15. Pre prehľadnosť sme ich v grafe č. 2 už neoznačovali. Z ďalšieho hodnotenia sme vyradili aj 5 pacientov pre nekompletné klinické údaje. Konečný počet 242 hodnotených pacientov v ďalšom nazývame výberový súbor.

Na grafe č. 2 je zelenou elipsou označená podskupina 8 pacientov s GCS 15, ktorí mali hodnoty S100 nad 1,00 µg/l. Z nich len jeden mal pozitívne CT pre kontúziu mozgu, ale až 2 krát bolo CT negatívne a 5x nebolo indikované. V 6 prípadoch boli zistené zlomeniny a 2 x boli prítomné iné poranenia - kontúzia hrudníka a pneumothorax.

Štandardne sa KCT podľa GCS rozdeľuje do 3 skupín, ako je uvedené v tabuľke č. 3. Niektorí autori [1,2] vyhodnocovali aj samostatne skupiny s GCS 14-15 ako najľahšie formy KCT. V skupinách pod GCS 13 bol nízky počet pacientov, preto sme vytvorili len dve skupiny. V prvej „A“ boli pacienti s najľahšími formami KCT (GCS 14 a 15) a v druhej „B“ ostatní (GCS 3-13). Toto riešenie nám umožnilo porovnávať naše výsledky s vyššie uvedenými prácami.

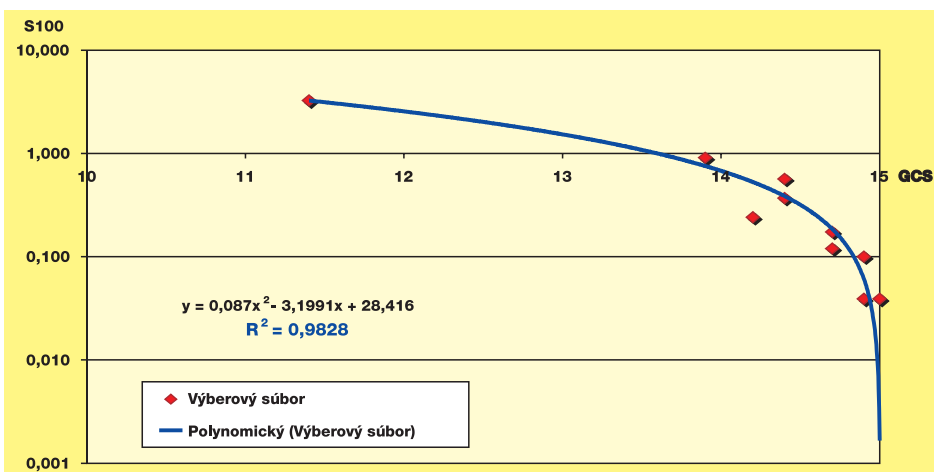


Graf č. 3: Frekvenčný počet 242 výsledkov S100 rozdelených na dve skupiny A s GCS 14-15 - najľahšie prípady KCT (modré), a B s GCS 3-13 - ťažšie prípady (červené). Pre prehľadnejšie zobrazenie výsledkov je členenie osi x exponenciálne.

Opodstatnenosť rozdelenia do dvoch skupín A a B ukazujú grafy č. 2 a 3, z ktorých vyplýva rozdielne rozloženie výsledkov S100 pre obidve skupiny. V skupine A

Rozdelenie podľa závažnosti trauma / GCS	počet	+ S100 [%]	S100 < 0,1	S100 0,1-1,0	S100 > 1,0	Ø S100
Lahká trauma mozgu / 13-15	254	57,1 %	109	129	16	0,331
Stredná trauma mozgu / 9-12	15	86,7 %	2	10	3	0,668
Ťažká trauma mozgu / 3-8	9	88,9 %	1	1	7	3,230
SUMA (celý súbor)	278	59,7 %	112	140	26	0,444
A - Najľahšie prípady / 14-15	215	56,7 %	93	108	14	0,339
B - Ostatné závažnejšie / 3-13	27	100 %	01	18	9	1,534
SUMA výberový súbor	242	61,6 %	93	126	23	0,473

Tabuľka č. 3: Rozdelenie súboru na skupiny podľa klinickej závažnosti stavu pri prijatí podľa GCS a priemerné hodnoty S100.



Graf č. 4: Polynomická závislosť priemerných hodnôt S100 u 242 pacientov, rozdelených do 10 intervalov, k priemerným hodnotám GCS pre každý interval. Pre prehľadnejšie zobrazenie výsledkov je logaritmická mierka osi y. Definovanie hraničných hodnôt S100 v 10 intervaloch je v grafe č. 5.

s GCS 14-15, ktorú tvorilo 215 najľahších prípadov (čo bolo 88,8 % z výberového súboru), sa patologická hodnota S100 vyskytovala v 56,7 %. Z toho veľmi vysoké

stavovalo 11,2 % z výberového súboru) bol patologický nález S100 až v 100 %. V tejto skupine sa hodnota GCS13 vyskytovala 11-krát, stredne ťažká trauma (GCS 9-12) 10-krát a ťažká trauma (GCS 3-8) 6-krát. Keď sme výsledky S100 výberového súboru (242 pacientov) rozdelili do 10 intervalov a ich priemerné hodnoty sme porovnali s priemernou hodnotou GCS každého intervalu, zistili sme veľmi tesnú polynomicnú závislosť (graf č. 4) napriek pomerne malým počtom údajov v jednotlivých intervaloch (do 24 členov - pozri aj graf č. 5).

Žiaľ, z nášho hodnoteného súboru 242 pacientov, až 120 (čo je 49,6%) nemalo vykonané CT vyšetrenie. Pretože na Slovensku nie je podmienkou vykonať CT vyšetrenie u pacientov s GCS 14-15, ak súčasne nie sú prítomné neurologické symptómy, rozhodli sme sa otestovať správnosť indikačného algoritmu pre CT a overiť, či S100 môže pomôcť v indikácii CT hlavy.

hodnoty S100 boli v 14 prípadoch (6,5 %).

V skupine B ostatných 27 závažnejších prípadov KCT s GCS 3-13 (čo pred-

4. Porovnanie výsledkov S100 u neindikovaných a negatívnych CT nálezov

Pomáha S100 indikovať CT vyšetrenia v prípadoch KCT?

Podľa literárnych údajov [3] sa pozitívny nález CT v prípadoch ľahkej traumy mozgu (GCS 15) vyskytuje okolo 5 %, ale v skupine s GCS 13 býva až nad 30 %. V nemeckej multicentrickej štúdii [4] bol len 7,8 % výskyt pozitívnych CT nálezov u 1083 pacientov s GCS 13-15. V našej skupine A s GCS 14-15, kde boli selektívne indikovaní pacienti pre CT vyšetrenie, sme mali výskyt 8 % pozitívnych CT zo všetkých, aj CT nevyšetrených pacientov. Podiel pozitívnych CT stúpol na 18 %, ak sme pre výpočet zobrali len skupinu pacientov indikovaných na CT. V zhode s literatúrou aj v našej skupine s GCS 13 (kde boli indikovaní všetci pacienti na CT), bolo zistené CT poškodenie mozgu až v 45,4 % prípadov. Ukazuje sa, že klinická selekcia v zhode s predpokladom zvýšila % pozitívnych CT nálezov.

Zaujímalo nás porovnanie výsledkov S100 u pacientov na CT neindikovaných s tými, kde bol zistený negatívny nález. Počty fyziologických a patologických výsledkov S100 a priemerné hodnoty v jednotlivých skupinách CT nálezov uvádza tabuľka č. 4.

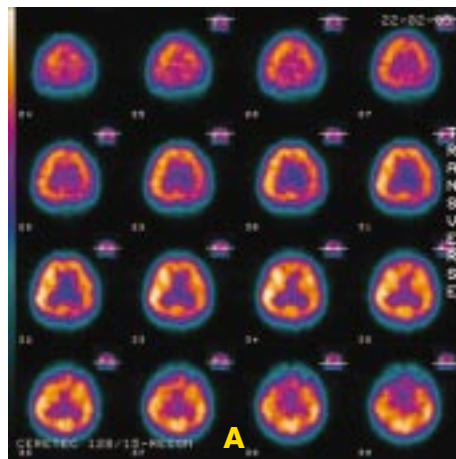
CT nález	počet	+ FR [%]	S100 < 0,1	S100 0,1-1,0	S100 > 1,0	+ S100 [%]	Ø S100
0 - Pacienti bez indikácie CT	120	31 %	56	55	9	53 %	0,280
z 0 - Pacienti bez CT / FR - nebola	83	0 %	45	35	3	46 %	0,240
1 - negatívny výsledok CT	63	38 %	22	35	6	65 %	0,598
z 1 - negatívne CT / FR - nebola	39	0 %	14	24	1	64 %	0,229
2 - nešpecifický nález	25	48 %	14	10	1	44 %	0,198
3 - krvácanie bez kontúzie	16	88 %	0	12	4	100 %	1,105
4 - kontúzia a krvácanie	18	83 %	1	14	3	94 %	1,139
SUMA - výberový súbor	242	42 %	93	126	23	62 %	0,473

Tabuľka č. 4: Rozdelenie súboru na skupiny podľa rozsahu CT nálezu, vo vzťahu k stanoveným hodnotám S100B pri prijatí. +FR - nálezy zlomenín a +S100 - výskyt patologických hodnôt S100 v %

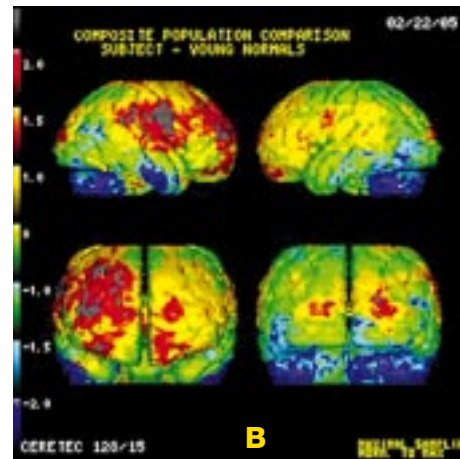
Zo 120 pacientov, ktorí neboli CT vyšetrení (skupina 0) malo až 64 (53%) patologické hodnoty S100 (z toho 9 pacientov malo vysoké hladiny). V skupine pacientov bez vyšetreného CT bola priemerná hodnota S100 nižšia ako u tých, kde CT bolo negatívne (0,280 µg/l voči 0,598 µg/l). Ak vylúčime pacientov s fraktúrami v oboch skupinách, dostaneme približne rovnaké priemerné hodnoty S100 v sére

(0,240 µg/l voči 0,229 µg/l). Výskyt pozitívnych výsledkov S100 v skupine s negatívnym CT bol vyšší (65 %) oproti skupine nevyšetrených CT (53 %). Tieto údaje signalizujú, že indikácie CT vyšetrení v našom súbore boli urobené prevažne správne.

Avšak napriek tomu sa v našom súbore objavilo niekoľko prípadov s veľmi vysokou hladinou S100, kde predpokladáme, že bolo vhodné vykonať CT vyšetrenie. Jeden z nich dokumentujeme na príklade (obrázok č. 2).



Obrázok č. 2: 55 ročný muž spadol v práci zo strechy (6m). Pri príchode amnézia, GCS 14. Lokálny nález poranenie hlavy vpravo temporálne. Pre negatívny neurologický nález CT nebolo indikované. Bolo vykonané RTG lebky s negatívnym nálezom. Na RTG hrudníka prítomná sériová fraktúra rebier: Hodnota S100 = 1,270 µg/l. Pri scintigrafickom vyšetrení (rCBF) na tranzverzálnych rezoch (A) je vidno plošné oslabenie perfúzie parieto-okcipitálne vľavo a intenzívnejší prietok fronto-parietálne vpravo. Virtuálne funkčné zobrazenie pri porovnaní s normálnou populáciou (B) názornejšie ukazuje regionálne zmeny prekrvenia mozgovej kôry. Pacient po ošetrení a preliečení (ATB, analgéria) prepustený po 7 dňoch domov s odporúčaním neurologickej kontroly. Pozitívny výsledok S100 a scintigrafie nezmenil spôsob liečby.



5. Porovnanie hladiny S100 s výskytom zlomenín a iných traumatických zmien

Stúpa hladina S100 pri iných poraneniach?

RTG vyšetrenie diagnostikovalo zlomeninu v 102 (42,1 %) z výberového súboru 242 pacientov, pričom celkove bolo odhalených 136 zlomenín. Výsledky RTG (alebo kostného okna CT) sme hodnotili nasledovne: 0 - chýba údaj; 1 - nie sú známky fraktúry; 2 - fraktúra mimo hlavy; 3 - fraktúra tvárových kostí; 4 - fraktúra alebo fisúra kalvy.

RTG hlavy bolo vykonávané štandardne. Preto tam, kde chýba údaj, negatívny nález nebol zapísaný. Taktiež sme zohľadnili výsledok CT tam, kde bol k dispozícii (tab. 5).

Najnižší výskyt patologických hodnôt S100 v skupine 0 pravdepodobne súvisí s najnižším počtom pozitívnych CT nále-

RTG nález	počet	+ CT [%]	S100 < 0,1	S100 0,1-1,0	S100 > 1,0	+ S100 [%]	Ø S100
0 - Pacienti bez indikácie RTG	74	1 %	39	32	4	48,6 %	0,302
1 - Pacienti bez zlomeniny - RTG	66	6 %	26	39	1	60,6 %	0,211
2 - Zlomeniny mimo hlavy	35	9 %	10	17	8	71,4 %	0,802
3 - Zlomeniny tvárových kostí	20	10 %	5	12	3	75,0 %	0,538
4 - Zlomeniny kalvy a spodiny	47	51 %	13	27	7	72,3 %	0,834
Pacienti bez zlomeniny (0 a 1)	140	4 %	64	71	5	54,3 %	0,259
Všetky zlomeniny (skupiny 2-4)	102	28 %	28	56	18	72,5 %	0,765
SUMA - celý výberový súbor	242	14 %	92	127	23	62,0 %	0,473

Tabuľka č. 5: Rozdelenie súboru na skupiny podľa rozsahu RTG nálezu, vo vzťahu k stanoveným hodnotám S100 pri prijatí. +CT - výskyt pozitívnych CT a +S100 výskyt patologických hodnôt S100 v %.

zov (len 1 %). Zaujímavý je údaj vysokej priemernej hodnoty S100 u zlomenín mimo hlavy (0,802 µg/l) voči skupine so zlomeninami tvárových kostí (0,538 µg/l). Predpokladáme, že príčinou je vysoký počet (8 oproti 3) hodnôt S100 nad 1,00 µg/l. Prekvapením je aj nesignifikantný rozdiel ($p < 0,05$) a podobnosť priemernej hodnoty S100 medzi skupinami 2 a 4, napriek výrazne nižšiemu % priameho poškodenia mozgu na CT (10 % oproti 51 %) v skupine so zlomeninami mimo hlavy. Možno konštatovať, že hodnota S100 stúpa nielen pri poškodení mozgu, ale aj v dôsledku zlomenín kdekoľvek v organizme. Ako príklad uvádzame kaziustiku na obrázku č. 3.

Zistili sme výrazne signifikantný rozdiel ($p < 0,05$) medzi nameranými hodnotami S100 nielen v skupine bez prítomnej zlomeniny (skupiny 0 a 1) a fraktúrami mimo lebku a tvárových kostí (skupina 2 a 3), kde výskyt pozitívnych CT vyšetrení nebol taký vysoký ako v skupine 4.

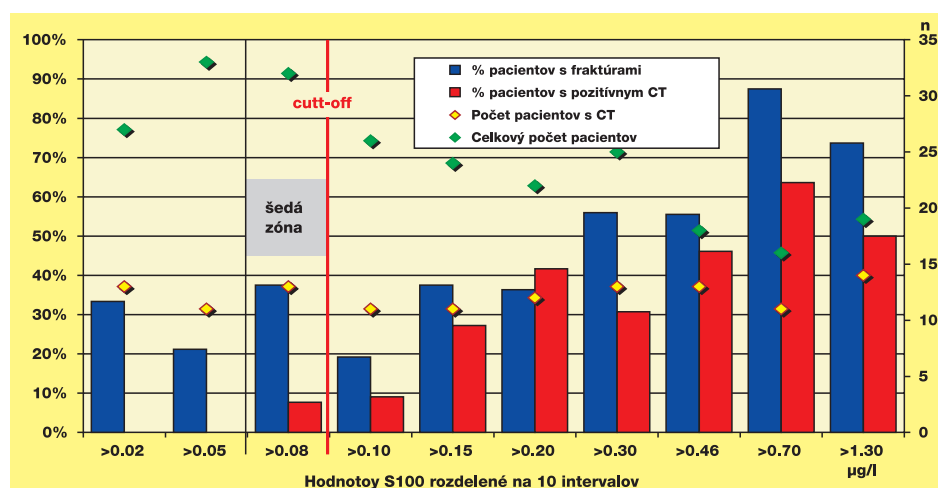
V literatúre je konštatovaná skutočnosť, že ortopedické úrazy, ako sú zlome-

niny, ale aj rozsiahlejšie kontúzie, zvyšujú hladiny S100 [4]. Nygren de Boussard et al. [1] dokázali, že nie sú signifikantné rozdiely v priemernej hladine S100 medzi skupinou pacientov s KCT bez fraktúry a ortopedických úrazov bez KCT. Pochopiteľne, rozsah traumatického poškodenia do veľkej miery súvisí aj s hladinou S100. To vysvetľuje aj prípady s hodnotami S100 > 1,0 µg/l, kde bolo negatívne (alebo

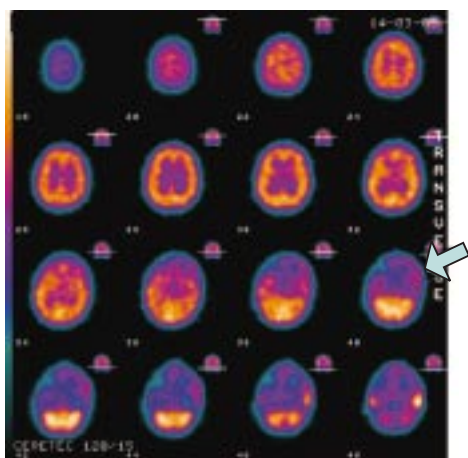
neindikované) CT vyšetrenie. Z 13 pacientov (GCS 14 a 15) boli prítomné fraktúry v 10 prípadoch a tam, kde nebola žiadna zlomenina (3x), pacienti mali rozsiahle pomliaždeniny. Ani jeden prípad s vysokou hladinou S100 nebol bez závažnejšej traumy. Kombinácie viacerých poranení pri polytraume boli obvykle sprevádzané aj vysokou hladinou S100 (graf č.5).

Z grafu č. 5 vyplýva, že pri nízkych hodnotách S100 sa pomerne často vyskytujú zlomeniny od 21 do 38 %, avšak nevyskytli sa žiadne pozitívne CT nálezy. Až pri hodnotách S100 nad 0,30 µg/l sú fraktúry u viac ako 50 % pacientov. Najvyšší výskyt patologických náleзов sme zaznamenali v intervale od 0,70 do 1,30 µg/l - 64 % pacientov malo pozitívne CT a 88 % fraktúry.

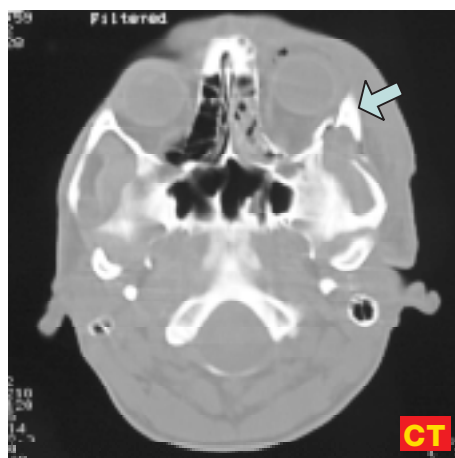
Napriek tomu, že počet pacientov, u ktorých nebolo realizované CT hlavy, bol pomerne vysoký, pokúsili sme sa vyhodnotiť diagnostický prínos S100.



Graf č. 5: Porovnanie % pacientov s fraktúrami a pozitívnym nálezom na CT pri narastajúcich hodnotách S100 rozdelených do 10 intervalov (približne rovnaký počet CT vyšetrení na jeden interval - žlté značky).



Obrázok č. 3: 20 ročný muž havaroval autom ako spolujazdec. Pri prijatí mal GCS 14, amnéziu na nehodu a bol dezorientovaný. Bol prítomný pozitívny test na alkohol v krvi a rozsiahly lokálny nález - hematóm a pomliaždenie mäkkých tkanív spojený s fraktúrou ľavej zygomatickej kosti. Vysoká hladina S100 = 3.110 µg/l. Vyšetrenie CT bolo bez jednoznačnej lézie mozgového tkaniva; Scintigrafický nález rCBF podobne ako CT ukazoval zvýšenú perifúziu mimo CNS ako hyperémia, hematóm a edém po traume vľavo - označené šípkou.



6. Porovnanie S100 s CT nálezmi - stanovenie diagnostickej ceny metódy

Pre výpočet senzitivity, špecificity, pozitívnej a negatívnej prediktívnej hodnoty pre diagnostiku cerebrálnej traumy sa v literatúre za referenčnú metódu „zlatý štandard“ považuje pozitívne CT hlavy [5, 6], a/alebo MRI [1]. Určitým nedostatkom je nejednotnosť klasifikácie výsledkov, pretože niektorí autori [5] považovali za patologický nález aj fraktúru lebky bez známkov krvácania do mozgu. Iným problémom je skutočnosť, že v literatúre je len zriedka uvádzaný typ (a kvalita) použitých CT / MRI prístrojov, ktorých citlivosť

môže byť výrazne odlišná.

V našej štúdií sme ako pozitívne pre KCT hodnotili CT výsledky zaradené do klasifikácie 3 a 4 (ischemické kontúzne ložiská alebo akékoľvek krvácanie do mozgu). Vzhľadom na vyššie uvedené limity v čase hodnotenia do výpočtu sme použili len údaje so stanovením S100 v deň traumy. Najprv sme testovali pre výpočet diagnostickej ceny metódy dve cut-off hladiny **A** = 0,100 µg/l a pre výpočet **B** = 0,080 µg/l (dolná hranica nami zvolenej šedej zóny).

A		CT		n = 122	
		+	-	cut-off = 0,100	
S100	+	34	52	40 %	PPV
	-	1	35	97 %	NPV
senzitivita		97 %	40 %	špecificita	

B		CT		n = 122	
		+	-	cut-off = 0,080	
S100	+	35	64	35 %	PPV
	-	0	23	100 %	NPV
senzitivita		100 %	26 %	špecificita	

Z tabuliek vyplýva, že len jedna falošne negatívna hodnota S100 = 0,094 mg/l (ležiaca tesne pod cut-off) s pozitívnym CT nálezom znížila vysokú senzitivitu a negatívnu prediktívnu hodnotu (NPV) zo 100 % na 97 %. Pochopiteľne, zníženie cut-off spôsobuje významný pokles špecificity aj pozitívnej prediktívnej hodnoty (PPV).

Aj keď náš súbor nie je príliš veľký (pretože bolo málo vyšetrených a zriedka negatívnych CT nálezov), naše výsledky sa blížia literárnym údajom. Uvádzané sú viaceré práce, v ktorých vychádzala veľmi vysoká senzitivita a negatívna prediktívna hodnota. *Ingebrigtsen* [5] aj *Biberthaler* [6] uvádzajú obe, senzitivitu aj NPV zhodne po 100 % pri veľmi nízkej špecificite a PPV 41 % pri hodnote cut-off = 0,100 µg/l. V nemeckej štúdií [4], kde autori z 3 centier vyšetrili celkovo 1083 pacientov, dosiahli senzitivitu 99 %, ale špecificitu veľmi nízku len 31 %. Pozitívna prediktívna hodnota nedokázala predpovedať poškodenie CNS (PPV len 11 %), ale rovnako pri hodnote cut-off 0,105 µg/l bola dosiahnutá vysoká NPV = 100 %.

Nález nízkej špecificity S100 v diagnostike morfológického poškodenia mozgu je možné vysvetliť aj tým, že CT nie je optimálna metóda na hodnotenie

rozsahu poškodenia mozgu po KCT. Pretože inovácia v oblasti zobrazovacích technológií postupuje veľmi rýchlo aj v klinickej diagnostike, je možné použiť pomerne drahé zobrazovacie metódy ako scintigrafiu (rCBF), PET a funkčné MRI, ktoré umožňujú vizualizovať funkčné zmeny v mozgu podmienené traumou.

7. Porovnanie S100 s tomoscintigrafiou mozgu (SPECT rCBF) a CT

Na 15 člennom súbore sme sa pokúsili overiť, či zobrazovacia metóda, ktorá umožňuje presnejšie posúdiť funkčné zmeny v krvnom prietoku ako následok traumy, poukáže na vyššiu citlivosť S100 oproti CT. Pretože tento pomerne malý súbor považujeme za predbežnú informáciu, nevykonali sme jeho podrobné štatistické hodnotenie.

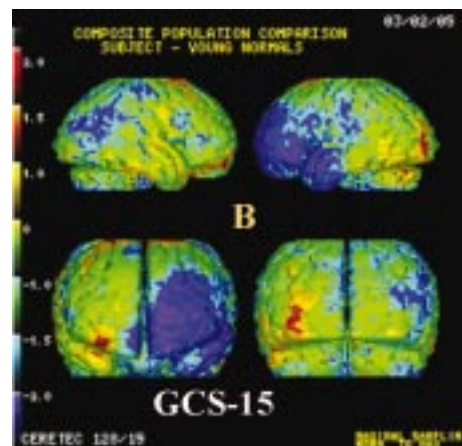
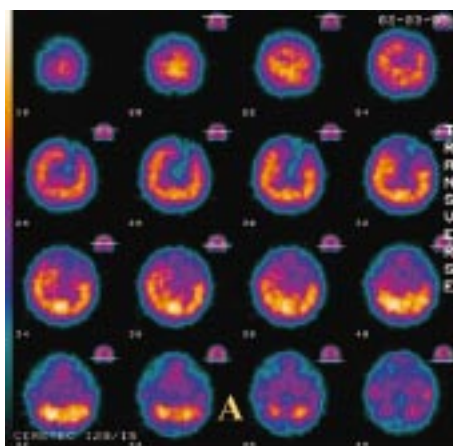
Scintigrafické nálezy boli v zhode s CT obrazom v 7 prípadoch, pričom 4-krát sa potvrdil negatívny a 3-krát pozitívny výsledok. V dvoch prípadoch, kde scintigrafia rCBF bola pozitívna pri negatívnom CT, boli súhlasne namerané aj zvýšené hladiny S100 (0,741 µg/l a 3,110 µg/l). Z 9 prípadov, kde boli namerané zvýšené hodnoty S100, bolo CT negatívne 3-krát a nevyšetrené 2-krát, ale scintigrafia (rCBF) bola negatívna len 2-krát, z toho jedno vyšetrenie bola kontrola po mesiaci od úrazu na preukázanie neskorých následkov. V jednom prípade rCBF ukázalo aj ďalšie ložisko - väčší rozsah poškodenia ako CT.

Na základe uvedených výsledkov možno konštatovať, že scintigrafia

(SPECT rCBF) zobrazuje častejšie ložiskové poruchy v mozgu ako CT u pacientov s KCT a tento nález súhlasil s pozitívnym výsledkom S100 vo väčšom počte prípadov. Na niekoľkých kazuistikách v našom príspevku dokumentujeme výsledky tejto metódy v hodnotení pacientov vyšetrených S100 po mozgovej traume. Referencie o použití scintigrafie v súvislosti s hodnotením S100 pri KCT sme v literatúre dosiaľ nezaznamenali.

Tomoscintigrafia (SPECT rCBF) perfúzie mozgu s ^{99m}Tc-HMPAO je už dve desaťročia známa metóda využívaná v mnohých neurologických indikáciách [7]. Hlavnou indikačnou oblasťou je posudzovanie akútnej ischemie mozgu, ale aj neskorých porúch perfúzie, napríklad po subarachnoidálnom krvácaní (SAH). SAH môže byť jedným z dôsledkov traumy mozgu a rCBF dokáže presnejšie ako CT dokumentovať prítomnosť vasospazmov [8], ktoré môžu spôsobovať neskoré neurologické poruchy. Vyšetrenie dokáže zobraziť poruchy prekrvenia u pacientov v bezvedomí, kde môže byť CT nález chudobný.

Toto vyšetrenie dáva patologické výsledky aj u pacientov s epilepsiou. V záchvate signalizuje ložiskovo zvýšené prekrvenie a medzi záchvatmi naopak nerovnomernú, či parciálne zníženú perfúziu. Výskyt primárnych neurologických porúch, ako sú epilepsia alebo ischemické zmeny pred úrazom hlavy, je pomerne častý (v našom súbore predpokladáme 10 %). Samotný EPI záchvat alebo bezvedomie z prechodnej ischemie vo vysokom veku môže spôsobiť nekontrolovaný pád s úra-



Obrázok č. 4: 42 ročný muž spadol pri EPI záchvate, mal amnéziu, bol bez lokálneho traumatického nálezu. Hladina S100 = 0,061 µg/l (negatívny nález). CT vyšetrenie ukázalo rozsiahle (ischemické) ložisko vľavo frontálne, ktoré zasahuje do hlbokých štruktúr bez súvisu s traumou. RTG lebky bolo negatívne. Na rCBF sa zobrazil rozsiahly defekt frontálne viac vľavo. Menšie ložiská s vyšším prekrvením (zobrazili sa ako červené) môžu súvisieť s akútnym EPI záchvatom. Negatívna S100 poukazuje na skutočnosť, že zmeny na mozgu nie sú spôsobené traumou, ale vznikli v minulosti a sú zdrojom EPI paroxyzmov.

zom hlavy. Pretože nepoznáme rozsah zmi- en pred úrazom a obraz akútneho po- škodenia sa od chronického zásadne nelí- ši, posudzovanie dôsledkov traumy je hlavne vo vyššom veku zložité. Negatívna hodnota S100 pri rozsiahlom scintigrafic- kom náleze pomáha vylúčiť akútne po- škodenie nervového tkaniva, ako je v ka- zuistike (obr. č. 4).

Aj naše predbežné výsledky naznaču- jú predpoklad, že špecificita, ale hlavne pozitívna prediktívna hodnota S100 pre diagnostiku poškodenia CNS sú vyššie, ak sú ako zlatý štandard použité vysoko citlivé zobrazovacie metódy ako rCBF, funkčné MRI a PET (v našej vzorke došlo k zlepšeniu PPV z 57 % - CT na 78 % - rCBF, pričom NPV zostala nezmenená).

Pochopiteľne, použitie takejto techni- ky v diagnostike nie je nutné, nielen pre jej vyššiu cenu a nižšiu špecificitu, ale hlavne preto, že nerieši zmenu terapeuti- kého postupu. Rizikový pacienti sú cha- rakterizovaní relevantnými patologickými zmenami na CT. Ako bolo ukázané v štúdií *Shackforda a spol.* [9], žiadny z 2766 paci- entov s negatívnym CT nevyžadoval ďal- šiu chirurgickú intervenciu. Preto je hod- notenie závažnosti nálezu a rozhodnutie o liečbe viazané hlavne na CT vyšetrenie a len vo vybraných prípadoch na iné „funkčné“ zobrazenie.

ZÁVER (2)

V druhej časti nášho seriálu o proteíne S100 sme hodnotili výskyt patologických výsledkov pri rôzne závažnej KCT. Zistili sme veľmi tesnú polynomicke závislosť medzi hladinami S100 a závažnosťou sta- vu pacienta pri prijatí hodnotenom pomo- cou GCS. Z našich výsledkov možno za ľahkú KCT považovať stavy s GCS 14 a 15. Tento predpoklad potvrdzuje aj mini- málny výskyt poškodenia mozgu na CT, ktorý bol u pacientov s GCS 14 a 15 iba v 8 % prípadov. Naopak, pri traumách s GCS 13 a menej, sa nevyskytli fyziologic- ké hodnoty S100 a patologické CT nálezy boli u viac ako 45 % pacientov.

V skupine s GCS 14 a 15 bola indikácia CT vyšetrenia závislá na klinickom úsud- ku a skúsenosti neurológa (čo u menej

skúseného lekára počas služby môže byť problém). Z našich zistení vyplýva, že vy- soká hodnota S100 nad 1,0 µg/l by vždy mala byť indikáciou pre CT, aj keď je neu- rologický obraz chudobný. Stredne pato- logická hodnota môže pomôcť v indikácii CT vtedy, ak súčasne nie sú známky inej patológie, ktorá by ich vysvetľovala.

V súlade s literárnymi údajmi sme zisti- li, že pri nameraných hodnotách S100 nad cut-off 0,08 µg/l bola vypočítaná negatív- na prediktívna hodnota 100 % a tak nižšia nameraná hodnota S100 vylučuje mož- nosť poškodenia mozgu pri traume moz- gu. S100 je vysoko citlivý (97-100 %), avšak nešpecifický (26-40 %), marker pre diagnostiku poškodenia CNS. Nízka špe- cificita vyplýva z faktu, že CT je málo citli- vé na zistenie lézie na úrovni neurónov pri KCT. Preto patologická hladina S100 ob- vykle predbieha zmeny na CT. Nevýho- dou je hlavne nízka pozitívna prediktívna hodnota, čo úzko súvisí s pozitivitou S100 v iných klinických prípadoch (fraktúry, pohmoždenie tkaniva, tumory). Ukazuje sa, že fraktúry zvyšujú hladinu S100, avšak tento vplyv nie je jednoznačný,

pretože zlomeniny sa vyskytujú aj v sku- pine s fyziologickými hodnotami S100.

CT nie je optimálna referenčná metóda na detekciu akéhokoľvek poškodenia tka- niva mozgu pri traume, ale je rozhodujúca pre voľbu terapeutického zásahu a vylú- čenie fatálneho krvácania. PET, funkčné MRI, ale aj tomoscintigrafia perfúzie moz- gu (rCBF) dokážu častejšie detegovať po- ruchy prekrvenia kôry (alebo metaboliz- mu), ako sú morfológické zmeny na CT. Nevýhodou rCBF je, že hlavne u epilepti- kov a starších pacientov zistené ložiskové lézie mohli byť staršie a nemusia priamo súvisieť s KCT. Tieto vyšetrenia sa uka- zujú byť užitočné v nejednoznačných prí- padoch, pri pretrvávajúcej kóme alebo tam, kde CT je negatívne a zistíme vy- soké hladiny S100, ktoré nie sú vysvetli- telné inou traumou.

V poslednej časti nášho seriálu sa bu- deme zaoberať niektorými ďalšími faktor- mi, ktoré vplyvajú na hladiny S100. Zame- riame sa na význam opakovaných meraní a využitie S100 ako prognostického indi- kátora a jeho širšiu klinickú interpretáciu.

Literatúra:

- 1) 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.
- 2) Kruijck de J.R., Leffers P., Menheere P.P.C.A., Meerhoff S., Twijnstra A.: S100B and neuron-specific enolase in serum of mild traumatic brain injury patients. *Acta Neurol Scand* 103, 2001, 175-179.
- 3) Haydel M.J., Preston C.A., Mills T.J. et al.: Indications for computer tomography in patients with minor head injury. *New England Journal of Medicine*, 343, 2000, 100-105.
- 4) Wehnl B., Fleischer B., et al.: Evaluation Report part 3 Clinical Data - Brain Damage Indication. Study Elecsys S100, Project No. E14076, 2004, 89-169.
- 5) 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. (11)
- 6) Biberthaler P., Mussack T., Weidemann 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.
- 7) Podreka I., Suess E., Goldenberg G. et al.: Initial experience with 99mTc HM-PAO brain SPECT. *J Nucl Med.* 28, 1987, 1657-1666.
- 8) Naderi S., Ozquven M.A., Bayhan H., Gokalp H., Erdogan A., Egemen N.: Evaluation of cerebral vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage using single photon emission tomography. *Neurosurg Rev* 17, 1994, 261-265.
- 9) Shackford S.R., Wald S.L., Ross S.E., Cogbill T.H., Hoyt D.B., Morris J.A., Mucha P.A., Pachter H.L., Sugerman H.J., O'Malley K.: The clinical utility of computed tomographic scanning and neurologic examination in the management of patients with minor head injuries. *J.Trauma*, 33, 1992, 385. (10)