

Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Plzni

MUDr. Pavel Lavička

**VÝZNAM STANOVENÍ S100B PROTEINU
U PACIENTŮ S PORANĚNÍM
CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU**

Dizertační práce

Neurochirurgické oddělení FN a LF UK v Plzni

Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Plzni



MUDr. Pavel Lavička

**VÝZNAM STANOVENÍ S100B PROTEINU
U PACIENTŮ S PORANĚNÍM
CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU**

Dizertační práce

Neurochirurgické oddělení FN a LF UK v Plzni

2011

Poděkování

Rád bych poděkoval všem osobám, bez jejichž pomoci a přispění by tato práce nemohla vzniknout. Především bych chtěl poděkovat svému školiteli **prim. MUDr. Milanu Chocovi CSc.** za odborné vedení a cenné rady v průběhu práce, **MUDr. Richardu Piknerovi PhD.** a **prof. MUDr. Ondřeji Topolčanovi CSc.** a **doc. MUDr. Luboši Holubcovi PhD.** za odborné vedení laboratorní části práce, a **ing. Stanislavu Kormundovi** děkuji za pomoc při statistickém zpracování výsledků. Své **rodině** bych chtěl poděkovat za trpělivost a celkovou podporu.

OBSAH:

I. Seznam zkratk	5
II. Úvod	6
III. Cíle projektu	8
IV. Charakteristika S100B proteinu	8
V. Soubor pacientů	11
VI. Používané skórovací protokoly	12
VII. Metodika sledování hladin S100B proteinu	12
1. Technika stanovení hladiny S100B proteinu	12
2. Dynamika sledování stanovených hladin S100B proteinu	12
VIII. Statistické vyhodnocení	13
IX. Stanovení referenční hodnoty	13
1. Metodika	13
2. Výsledky	13
3. Referenční hodnoty	14
4. Diskuze	15
5. Závěr	16
X. Pacienti s traumatem centrální nervové soustavy	16
1. Epidemiologie	16
2. Úvod	17
3. Metodika	17
4. Pacienti s izolovaným poraněním CNS	19
4.1. Soubor pacientů	19
4.2. Hodnocení iničiální hladiny S100B proteinu	23
4.2.1 Výsledky	24
4.2.2 Diskuze	28
4.2.3 Závěr	29
4.3. Sledování skupiny pacientů s dynamickou monitorací hladin	29
4.3.1 Úvod	29
4.3.2 Soubor pacientů	29
4.3.3 Vztahy skórovací protokoly vs S100B protein	32

4.3.3.1 Závěry	34
4.3.4 Výsledky dynamické monitorace	34
4.3.5 Diskuze	40
4.3.6 Závěr	43
4.3.7 Doporučený postup	44
5. Pacienti se sdruženým poraněním	45
5.1 Soubor pacientů	45
5.2 Hodnocení iniciální hladiny S100B proteinu	48
5.2.1 Výsledky	49
5.2.2 Diskuze	50
5.2.3 Závěr	51
5.2.4 Doporučený postup	51
6. Hodnocení hladin S100B proteinu u pacientů se sdruženým poraněním a pozitivní nebo negativním nálezem na CT hlavy	52
6.1 Cíl	52
6.2 Soubor pacientů	52
6.3 Výsledky	53
6.4 Diskuze	57
6.5 Závěr	59
6.6 Doporučený postup	60
XI. Celkové zhodnocení významu monitorace S100B proteinu	60
XII. Literatura	67
XIII. Publikace autora	75
XIV. Přílohy	79

I. Seznam zkratek

CNS	centrální nervová soustava
GCS	Glasgow Coma Scale
GOS	Glasgow Outcome Score
GOSE	Glasgow Outcome Score Extended
ISS	Injury Severity Score
TRISS	Trauma Revised Injury Severity Score
KPS	Karnofsky Performance Score
ICP	intrakraniální tlak
CPP	mozkový perfúzní tlak
MAP	střední arteriální tlak
CT	počítačová tomografie
MR	magnetická rezonance
SDH	subdurální krvácení
EDH	epidurální krvácení
SAK	subarachnoidální krvácení
FB	frontobazální
TB	temporobazální
DAT	difúzní axonální poranění
EEG	elektroencefalogram
ptiO2	parciální tlak kyslíku v mozkové tkáni
NSE	neuron specifická enoláza

II. Úvod

Počet pacientů s akutním traumatickým poškozením CNS trvale vzrůstá. Trauma CNS je nejčastější příčinou smrti a trvalé invalidity ve věkové skupině do 45 let. Podíl na tomto vzestupu má prudký nárůst automobilové dopravy, cyklistiky a stále stoupající popularity adrenalinových sportů. V zemích afrického kontinentu dostalo trauma CNS dokonce označení epidemie 21. století.

Od roku 1989 došlo v naší zemi k výraznému zlepšení úrovně přednemocniční péče. Zlepšená erudice lékařů a lepší možnosti zajištění nemocného na místě nehody, včetně rozšíření letecké záchranné služby, znamená pro nemocnice zvýšený příjem pacientů, kteří jsou přijímáni v kritickém stavu. Jelikož základním zajištěním v první linii je zajištění dýchání a oběhu, jsou často tito pacienti již na místě nehody či v průběhu transportu zajištěni způsobem, který znemožňuje při přijetí do nemocnice hodnocení klinického, zejména pak neurologického stavu pacienta. To je velmi závažný problém u pacientů s poškozením CNS. Neurologický obraz u těchto pacientů modifikuje zejména endotracheální intubace, farmakologická sedace, svalová relaxace a řízená ventilace. Rovněž masivní podpora oběhu může zastírat kardiální příznaky nitrolební hypertenze.

Situace je o to komplikovanější, že zasahující lékař často ve stresové situaci zajišťování základních životních funkcí není schopen dostatečně zhodnotit aktuální neurologický obraz na místě nehody. Druhým problémem je stále poměrně časté selhání komunikace mezi zdravotníky při předávání si pacienta na oddělení neodkladných příjmů, kdy je kladen důraz na informace spojené se základními životními funkcemi a často se zapomíná na alespoň stručné zhodnocení neurologického nálezu bezprostředně po příjezdu rychlé lékařské pomoci na místo nehody (stav vědomí, reakce na algický podnět, stav zornic).

Zhodnocení neurologického nálezu v situaci, kdy je nemocný intubován, farmakologicky sedován, řízeně ventilován, případně pod vlivem svalové relaxace, není jednoduché ani pro zkušeného neurochirurga či neurologa. Přitom na jejich rychlém a správném rozhodnutí je často závislý další osud pacienta. Na aktuální stav funkčního poúrazového poškození CNS může lékař často usuzovat pouze z šíře a reakce zornic a z nálezu pomocných vyšetření při příjmu pacienta (nejčastěji CT vyšetření mozku, případně MRI).

Na základě těchto vstupních informací je činěno primární rozhodnutí o dalším postupu a případný urgentní neurochirurgický výkon musí být absolutně indikovaný, přesný a dokonale provedený. Další nevýhodou neurotraumatologie je skutečnost, že jak jsou ovlivněné vstupní a tak stejně jsou ovlivněné i výstupní informace. Velmi často je vzhledem k celkovému stavu pacienta pokračováno v léčbě, která neumožňuje objektivní neurologické vyšetření ani v dalším průběhu hospitalizace, je vyžadována umělá plicní ventilace, farmakologická sedace, svalová relaxace, apod.. Máme sice řadu nepřímých klinických známek a vyšetření, které napomáhají hodnotit předpokládanou situaci centrálního nervového systému (CNS), ale žádnou z těchto metodik nelze interpretovat naprosto jednoznačně. Kromě vyšetření pomocí evokovaných potenciálů či kontinuální sledování EEG nemáme žádné vyšetření, které by nám dalo informaci o stavu CNS v pooperačním nebo poakutním stádiu onemocnění. Zároveň jsou ale obě vyšetření výrazně modifikované zvoleným způsobem léčby, zejména farmakologickou sedací. Dá se tedy říci, že v tomto stádiu jsou naše znalosti akutní situace mozku minimální. Můžeme pouze skládat mozaiku ze sledovaných parametrů jako je oběh, ventilace, hodnota intrakraniálního tlaku (ICP) a mozkového perfúzního tlaku (CPP), měření oxygenace z jugulárního bulbu, hodnota $ptiO_2$, ev. hodnoty získané mikrodialýzou. Ani optimalizace těchto parametrů však není zárukou dobrého výsledného klinického stavu a každý další střípek do mozaiky znalostí je prospěšný a důležitý.

Maximální snahou odborné veřejnosti je nalézt spolehlivé markery rozsahu a vývoje poškození CNS, které by bylo možno sledovat jednoduše a s minimální invazivitou. Jejich absolutní hodnoty a dynamika změn by měly umožnit včasnou diagnózu a léčbu rozvoje primárního i sekundárního poškození CNS a umožnit predikci špatné prognózy u těžkých kraniocerebrálních poranění. Tento marker by měl být stabilní, stanovení by mělo být možné trvale tzn. 24 hodin denně, v krátkých časových intervalech, marker by měl mít vysokou specificitu, senzitivitu, pozitivní i negativní predikční hodnotu. Zároveň by jeho stanovení mělo být relativně levné. Takový marker samozřejmě neexistuje.

Začátkem tohoto století se objevila celá řada markerů, které měly mít potenciál zlepšit odhad prognózy a vývoje klinického stavu u pacientů s poraněním CNS. Z dostupných literárních údajů se zdál být pro naši potřebu jako nejvýhodnější S100B protein. Němečtí autoři ve své práci, která se stala zdrojem našeho zájmu o tento marker, jej dokonce hodnotili jako marker, který je schopen ušetřit v systému zdravotnictví nemalé finanční prostředky díky omezení nutnosti provádět CT vyšetření u pacientů s lehkým traumatem CNS [1]. Další práce německých, anglických a norských autorů příznivě posuzovaly i význam tohoto markeru ve vztahu k akutnímu zhoršení stavu CNS a odhadu prognózy u pacientů se středně těžkým a těžkým poraněním CNS [2,3,4,5].

Ve své doktorandské práci jsem se zaměřil právě na hodnocení významu tohoto proteinu a možnosti jeho využití u pacientů s traumatickým poškozením CNS. Dle údajů v literatuře měl mít tento marker velmi dobré korelace vstupní hladiny s rozsahem poškození CNS i s outcome pacientů a to jak v krátkodobém, tak i dlouhodobém horizontu.

III. Cíle projektu

Hlavním cílem projektu bylo zjistit, zda je možno využitím stanovení hladiny tohoto markeru dosáhnout zlepšení informace o pacientech s poškozením mozku, včetně pacientů s léčebným režimem, který znemožňoval jejich klinické neurologické hodnocení. Cílem této práce bylo zhodnotit, zda je vhodné stanovovat hladinu tohoto proteinu u pacientů s poraněním CNS a ze získaných poznatků určit, zda pro předpokládané cíle stačí stanovit iniciační hladinu S100B proteinu nebo zda bude nutno vytvořit určité schéma náběrů, aby bylo možno hodnotit trendy vývoje hladin tohoto proteinu ve vztahu k možnosti odhadnutí reakce pacienta na léčbu, případně podpoření odhadu prognózy pacienta v kombinaci s ostatními prognostickými faktory. Dále pak zhodnotit, zda získaná data mají význam pro praxi v předpokládaném rozsahu využití.

Vzhledem k těmto cílům byly hodnoceny následující parametry:

1. výpovědní hodnota vybraného markeru ve vztahu k rozsahu primárního poškození CNS a prognóze pacienta
2. výpovědní hodnota vybraného markeru při dynamickém sledování ve vztahu k odhadu výsledného klinického stavu

3. validita vybraného markeru v predikci klinického vývoje v krátkodobém i dlouhodobém horizontu a korelace jeho výpovědní hodnoty s dosud používanými skórovacími protokoly

IV. Charakteristika S100B proteinu

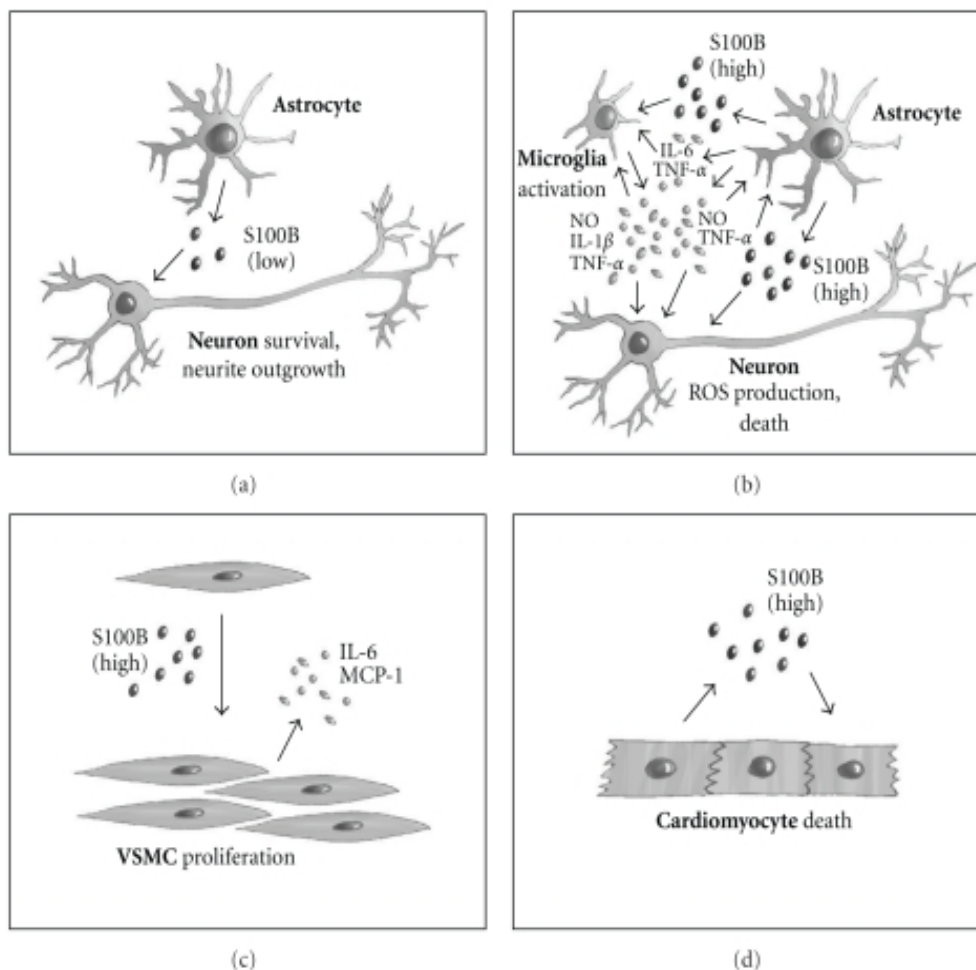
S100B protein patří do skupiny v poslední době velmi intenzivně studované skupiny Ca vázajících proteinů. V současné době bylo identifikováno na 150 různých typů a podtypů proteinů, které jsou do skupiny Ca²⁺ vázajících proteinů řazeny. Stejně jako u vlastní skupiny S100B proteinů nejsou dosud zcela jednoznačně objasněny role, jaké tyto markery v buňce hrají. Celá rodina S100 proteinů je skupina proteinů o nízké molekulové hmotnosti (9000-13000 Da). Tyto proteiny tvoří podskupinu EF-hand Ca²⁺ proteinů, jejich terciální struktura je tvořena 2 α šroubovicemi spojenými Ca²⁺ vázající klíčkou z 12 aminokyselinových zbytků: helix-loop-helix. [6].

V současnosti bylo objeveno nejméně 20 podtypů S100 proteinů, většina z nich má geny lokalizované na chromozómu 1q21, ostatní pak na chromozómech 4p16 (S100P), 5q14 (S100Z), 21q22 (S100B) a Xp22 (S100G) [7]. Názvosloví je členěno na S100A1 až S100A16, S100B, S100P, S100 Z a Calbidin3. Jsou exprimovány prakticky ve všech tkáních, vytvářejí homo i heterodimery. Zjistilo se, že tato skupina proteinů má velmi důležitou roli v celé řadě buněčných i mezibuněčných regulačních pochodů, reguluje buněčný růst a motilitu buněk, buněčné cykly transkripce a diferenciace buněk, podílí zřejmě i na mezibuněčné informatice [8].

Před více než 25 lety bylo prokázáno, že S100 protein není jen mozkové tkáni [9]. Zjistilo se, že členové rodiny S100 proteinů jsou tkáňově specifické proteiny, takže každý ze skupiny S100 proteinů pak má svůj klinický významu celé řady onemocnění ve vztahu ke tkáním či buňkám, kde je produkován [6,8,10].

Také klinické využití S100B proteinu není jen v oblasti neurotraumatologie. Do současnosti byla publikována celá řada prací potvrzující význam S100B jako markeru poškození CNS (trauma, ischemie, zánětlivá onemocnění), ale také u metastazujícího melanomu (časný marker metastatického šíření melanomu), v mozkomíšním moku jsou změřené hladiny u neurodegenerativních onemocnění (Alzheimerova nemoc, roztroušená skleróza). Dimér S100A1 je v současnosti zkoumán i jako potenciální marker kardiomyopatie a akutní koronární ischemie [6,11,12,13].

Vlastní S100B protein patří do skupiny intracelulárních regulačních proteinů. U savců je hlavní podjednotkou v gliálních buňkách centrálního a periferního nervového systému, chondrocytech, melanocytech a adipocytech, dále je exprimován i v subpopulacích neuronů [8,9,14,15]. Některé práce soudí, že hladina S100B proteinu v nervové buňce může mít roli v reparativních procesech v CNS [16,17,25]. Z nejnovějších poznatků vyplývá, že v nanomolárních koncentracích má pozitivní vliv na růst a přežívání neuronů, v makromolekulárních dávkách naopak vyvolává uvolnění prozánětlivých cytokinů a indukuje apoptózu. V extracelulárním prostoru, tedy vně buňky, má S100B protein vliv především na neurotrofickou aktivitu pravděpodobně prostřednictvím RAGE receptorů (receptor for advanced glycation endproduct) [17,18]. Gerlach a kol. ve své experimentální práci vystavili kultury astrocytů hypoxii a hypoglykémii. Zjistili, že pokud byly kultury vystaveny pouze hypoxii, bylo uvolnění S100B proteinu nízké, pokud normooxii a hypoglykémii, pak bylo uvolnění S100B proteinu opožděné, pokud však vystavili kultury kombinaci hypoxie a hypoglykémie došlo rapidnímu uvolnění S100B proteinu. Pokud bylo vystavení kultur hypoxii a hypoglykémii prodloužené, pak po 48 hodinách docházelo k významnému snížení uvolňovaného S100B proteinu, pravděpodobně na podkladě změn v S100B protein mRNA expresi [19].



Zdroj: Sorci G. a kol.: S100B protein, A Damage-Associated Molecular Pattern Protein in Brain and Heart, and Beyond, publikováno v Cardiovasc Psychiatry Neurol. 2010

Pomocí komerčních imunoanalytických souprav jsou většinou v krevním séru detekovány dimery S100BB a S100A1B označované souborně jako S100B protein. Pouze monomér S100B je však dominantně mozkový monomér. Nylén a kol. srovnávali ve své práci dvě skupiny pacientů, kde u jedné skupiny stanovovali dimér S100A1B a u druhé skupiny dimér S100BB. Předpokládali lepší korelaci poškození CNS a odhadu prognózy u S100BB diméru, zjistili však, že oba dimery dobře korelují s prognózou, takže tuto hypotézu jednoznačně nepotvrdili [20].

S100B protein má přirozenou fyziologickou clearance, která je nezávislá na hladině kreatininu a není tedy závislá na funkční zdatnosti ledvin. Dle literárních údajů je střední rychlost této clearance 90 minut. Fyziologická clearance může výrazně ovlivnit hodnotu tohoto parametru, např. velmi dobře provedená studie firmy Roche garantovaná třemi německými traumatickými centry prokázala lineární pokles hladiny S100B proteinu mezi dvěma vzorky, které byly v této studii odebírány v rozmezí 30 - 300 min., přičemž 90%

vzorků bylo v rozmezí 120-150 min.. Autoři této studie pak upozornili na možnost poklesu iničiální hladiny pod mezní hodnotu při příliš dlouhém odstupu mezi úrazem a náběrem prvního vzorku. Jako optimální hodnotili časové období do tří hodin [21].

Mezi výhody tohoto markeru bezesporu patří, že S100B protein se dá stanovit z mozkomíšního moku, arteriální i žilní krve a při vybavení laboratoře imunoanalyzérem se dá hladina stanovit v čase běžných biochemických vyšetření, je relativně stabilní a na rozdíl od například NSE není jeho hladina ovlivněna hemolýzou (vlastní pozorování). Určitě je jeho výhodou i to, že ve srovnání s ostatními markery je jeho vyšetření relativně levné. Nelze však navzájem srovnávat hodnoty získané z různých tělních tekutin. Například obsah S100B proteinu v mozkomíšním moku je 10x vyšší než v žilní krvi [22].

Další výhodou S100B proteinu je zejména jeho vysoká negativní prediktivní hodnota, která dle literárních údajů většiny autorů dosahuje až 99,7%, a relativně vysoká senzitivita (80-90%). Mnozí autoři, zejména němečtí, považují negativní prediktivní hodnotu za natolik průkaznou, že v doporučení postupů u nemocných přijímaných do nemocnice s podezřením na trauma CNS doporučují provést nejprve stanovení S100B proteinu a pouze při jeho pozitivě provést CT vyšetření mozku (předpokládané ušetření nákladů na CT vyšetření hlavy udávají autoři až 30-40%) [1,21,23,24,26,36]

V. Soubor pacientů

Do studie byli zařazeni pacienti přijatí do Fakultní nemocnice v Plzni v období od ledna 2004 do června 2007. Vzhledem k rozdílným údajům v literatuře ohledně hodnoty normy, jsme se rozhodli stanovit si vlastní hladinu normy. Iničiální hladina S100B proteinu byla hodnocena u 50 zdravých dobrovolníků a 232 pacientů s poškozením CNS, opakované náběry s hodnocením trendového průběhu byly provedeny u 10 zdravých dobrovolníků a 218 pacientů s poškozením CNS. Při analýze iničiální hladiny jsme zjistili rozdíly mezi pacienty s monotraumatem CNS a polytraumatickým postižením pacientů, proto jsme v dalším průběhu analyzovali tyto skupiny odděleně.

VI. Používané skórovací protokoly

Pro zajištění objektivitu v hodnocení jednotlivých pacientů jsme k hodnocení použili standardní, obecně používané skórovací systémy.

Při přijetí jsme hodnotili GCS, APACHE II, ISS a TRISS. Hodnocení GCS bylo prováděno v případech, kdy nám zasahující lékař poskytl informace, podle stavu na místě nehody, pokud jsme tyto informace neobdrželi, pak jsme jako výchozí hodnotili nejlepší reakci na oddělení neodkladných příjmů po odeznění svalové relaxace pacienta.

Při propuštění jsme hodnotili GOS a Karnofsky Performance Skóre, což je škála zhruba odpovídající rozšířenému GOS (GOSE).

Charakteristiky jednotlivých protokolů jsou shrnuty v závěru práce.

VII. Metodika sledování hodnot S100B proteinu

1. Technika stanovení hladiny S100B proteinu

Hladina S100B proteinu byla stanovována pomocí komerčně dodávané luminiscenční nekompetitivní analýzy na plně automatizovaném imunoanalyzátoru Liaison, Dia Sorin, Italy. Tato metoda detekuje S100B podjednotku, čili dimery S100BB a současně i S100A1B .

2. Dynamika sledování stanovených hladin S100B proteinu

Hladinu S100B proteinu jsme stanovovali u pacientů s poraněním CNS, kteří byli přijati do FN Plzeň do 6 hodin od úrazu. V naší skupině jsme stanovovali iniciaální hladinu u všech pacientů, přijatých v daném časovém období. U nahodile vybraných pacientů jsme pak stanovili hladiny v čase 6, 12, 24 a 72 hodin.

VIII. Statistické vyhodnocení

Statistické zhodnocení bylo provedeno pomocí SW CRAN. Pro dané skupiny a podskupiny byly počítány základní statistické údaje, jako průměr, SD, rozptyl, decily, kvartily a medián.

U kategorických proměnných byly zkoumány jejich frekvence. Vybrané statistické údaje byly též zpracovány do tzv. Box and Whisker plot diagramů. Pro porovnání vztahů mezi zkoumanými proměnnými byl vzhledem k rozložení daných proměnných užit Spearmanův korelační koeficient. Pro určení mezních hodnot (cut off hodnot) zkoumaných parametrů, které mají vliv na výsledný klinický stav (outcome) byl užit chi-square test dobré shody a také tzv. Odds Ratio. Pomocí těchto testů jsme hledali minimální mezní hodnoty daného parametru, která již má statisticky významný vliv na výsledný klinický stav. Tyto parametry následně vstoupily do multivariační statistické regrese (stepwise metoda), díky které jsme chtěli vyhodnotit ty parametry, které mají nejsilnější vliv na výsledný klinický stav.

IX. Stanovení referenční hodnoty

Před zahájením studie jsme zjistili, že hodnoty normy pro daný marker uváděné v literatuře se značně liší nejen podle firem, zabývající se stanovením tohoto markeru, ale i podle jednotlivých studií. Proto jsme se rozhodli stanovit si vlastní referenční hodnotu vyšetřením zdravé dobrovolnické populace.

1. Metodika

Stanovení referenční meze (normální hladiny) jsme provedli na základě vyšetření 50 zdravých dobrovolníků (23 mužů, a 27 žen). K posouzení variability markeru v čase jsme u 10 dobrovolníků provedli stanovení v čase 0 h (1. náběr), 6 a 24 hodin od prvního odběru, aby bylo zaručeno urychlené zpracování vzorku v laboratoři.

2. Výsledky

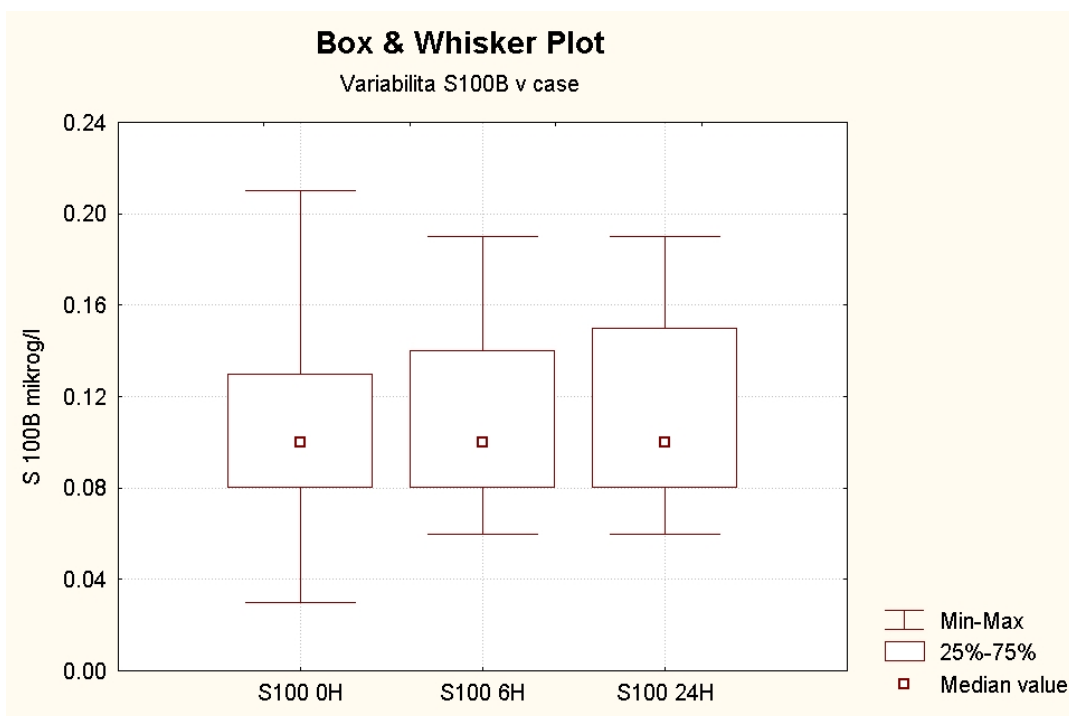
Zanalyzovali jsme odběry u celkem 50 probandů průměrného věku 54,5 roku (SD 16,64, minimum 18, medián 57, maximum 84 let). U 10 probandů jsme provedli opakované odběry v čase 0, 6 a 24 hod..

Tab.1. Základní deskriptivní statistika sledovaných markerů							
Marker	N	Průměr	SD	Minimum	Medián	Maximum	Jednotky
S100B 0h	51	0,11	0,0390	0,03	0,10	0,21	µg/l
S100B 6h	10	0,11	0,040	0,06	0,10	0,10	µg/l

S100B 24 h	10	0,11	0,044	0,06	0,10	0,10	µg/l
------------	----	------	-------	------	------	------	------

Analýza rozdílů distribucí dle času odběru – intraindividuální variabilita:

U S100B jsme nenalezli statisticky významnou změnu v hladinách markeru dle času odběru ($p < 0,08866$) a medián CV (%) byl 1,9%. (viz graf. č.1)



Graf.1: Variabilita S100B proteinu v čase u zdravé populace

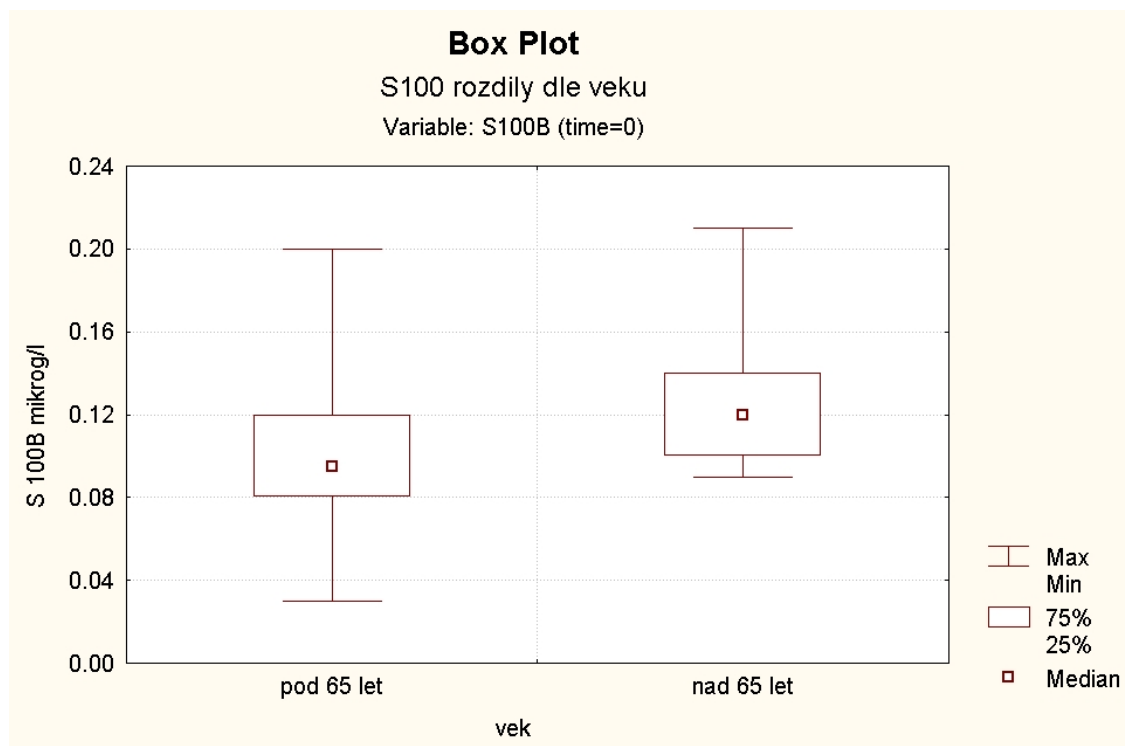
Interindividuální variabilita odběrů byla vypočítána jako CV % odběrů v čase 0 h a činila u S100B 36,6% (n=50).

3. Referenční hodnoty

Jako referenční hodnota byla vybrána hodnota 95% percentilu.

Bez ohledu na věk jsme stanovili referenční mez pro S100B na 0,19 µg/l.

Při analýze závislosti referenčních hodnot S100B na věku probanda, jsme našli statisticky významný rozdíl mezi hodnotami S100B do 65 let a nad 65 let, které jsou vyšší (neparametrická ANOVA, $p < 0,017$).



Graf 2.: Rozdíly hladin S100B proteinu v závislosti na věku u zdravé populace

Takže referenční hodnoty pro S100B se mírně liší dle věku. Pro probandy mladší 65 let je referenční hodnota 0,19 µg/l (95% percentil, n= 37) a u probandů starších 65 let pak 0,21 µg/l (95%percentil, n=13). Vezmeme-li v úvahu analytickou přesnost metody, počet pacientů ve studii a výhodnost snadnějšího zapamatování jednoduché referenční hodnoty, definovali jsme jako referenční hodnotu pro S100B protein 0,20 µg/l.

V souboru jsme neprokázali statisticky významnou závislost hodnot S100B proteinu na pohlaví.

4. Diskuse

Ve vyšetřené skupině dobrovolníků jsme neprokázali závislost na pohlaví ani na době odběru, což je v souladu s jinými autory. Dle výrobců se normální hodnoty udávané pro S100B liší od 0,10 µg/l (Roche) po 0,50 µg/l (BYK-Sangtec) bez ohledu na pohlaví a věk. Firma DiaSorin udává hodnotu 0,15 µg/l, což je o 0,05 µg/l méně než hodnota zjištěná vyšetřením našich dobrovolníků, tento fakt může být vysvětlen jinou skladbou pacientů (např. vyšším podílem starších probandů), protože výrobce neudává věkové složení ani počet probandů. Nelze vyloučit i vliv rasy (švédská populace u výrobce). Na rozdíl od některých

autorů jsme však prokázali závislost hodnot S100B na věku, která přestože je statisticky významná, nemá valný klinický dopad [27,28]. Námi zvolená hodnota 0,2 µg/l bez ohledu na pohlaví a věk se nám jeví jako možný vhodný kompromisní normál, zohledňující i analytickou přesnost metody.

Tato hladina odpovídá i klinickým výsledkům, neboť ve skupině pacientů sledovaných pro traumatické postižení CNS, pacientů, kterým se normalizovala hodnota S100B $\leq 0,2$ µg/l do 72 hodin, měli významně lepší výsledný klinický stav než pacienti s přetrvávajícími vyššími hodnotami a při stejném odds ratio se rozhodovací mez nalézala v intervalu 0,18 – 0,21 µg/l.

5. Závěry

Zjistili jsme, že referenční hodnota S100B proteinu nevykazuje klinicky významné rozdíly z hlediska pohlaví, době odběru vzorku, klinicky nevýznamná závislost hodnot S100B proteinu na věku mohla být dána i chybou malých čísel. S100B protein byl hodnocen jako stabilní marker bez ovlivnění hladiny případnou hemolýzou séra.

Jako referenční hodnotu S100B proteinu jsme stanovili hodnotu 0,2 µg/l.

X. Pacienti s traumatem CNS

1. Epidemiologie

Úrazy jsou jednou z daní moderní civilizaci. Počet závažných úrazů celosvětově narůstá a ve skupině do 45 let věku jsou dokonce nejčastější příčinou náhlé smrti.

Úrazy centrálního nervového systému jsou bohužel součástí této problematiky a jejich incidence je 150 případů / 100000 obyvatel / rok. Poranění mozku jsou na prvním místě z hlediska tíže trvalých následků. Ve věkové skupině do 24 let je úraz centrálního nervového systému nejčastější příčinou invalidity. Zhruba v 50-65% se jedná o sdružená poranění, tzn. že poranění centrálního nervového systému je spojeno s poraněním jiného orgánového systému.

2. Úvod

Jak již bylo řečeno, v posledním desetiletí se výrazně zlepšila kvalita přednemocniční péče. Do nemocnic se dostávají i pacienti s velmi těžkými poraněními CNS. Tito pacienti před 10-15 lety umírali na místě nehody.

V současné době jsou prakticky všichni pacienti se středně těžkým a těžkým poraněním hlavy či sdruženým poraněním (polytraumatem) přiváženi do nemocnice intubováni, farmakologicky sedováni a často i pod vlivem svalové relaxace s řízenou ventilací. Klinické vyšetření neurochirurgem je pak naprosto neproveditelné a často je indikace k neurochirurgickému výkonu postavena pouze na základě nálezu při CT vyšetření hlavy. Po akutním výkonu zůstává většina pacientů dále farmakologicky sedována a řízeně ventilována, takže klinický obraz je opět nehodnotitelný. Zejména u velmi těžkých poranění CNS se pak zamýšlíme nad účelností další léčby. Proto jsme se v naší práci zaměřili i na potenciál S100B proteinu pomoci nám v tomto procesu.

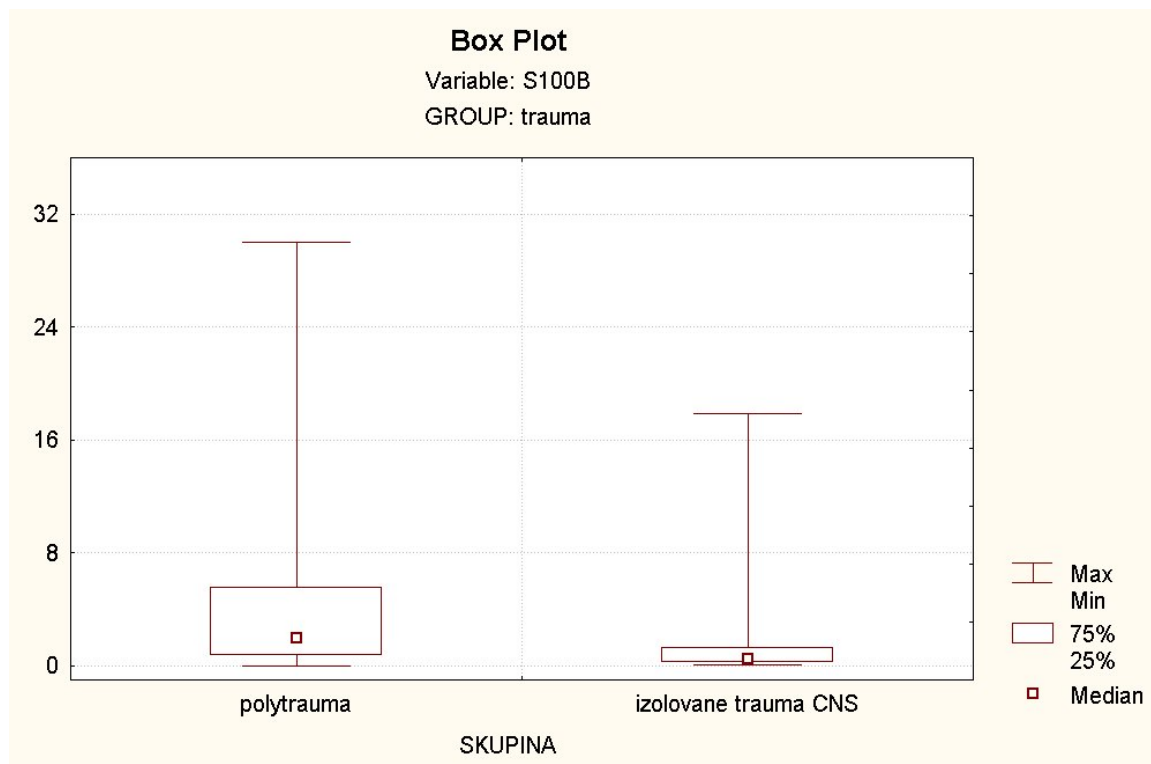
3. Metodika

Do studie bylo prospektivně zařazeno 232 pacientů, z tohoto počtu bylo 55 žen (24%) a 177 mužů (76%), kteří byli přijati do FN Plzeň v období od ledna 2004 do června 2007 s izolovaným poraněním hlavy nebo se sdruženým poraněním, kde součástí polytraumatu bylo i poranění CNS.

Všichni pacienti byli přijati na oddělení neodkladných příjmů FN Plzeň (dále ER), všichni byli při přijetí vyšetřeni neurochirurgem, u všech bylo provedeno akutní CT vyšetření hlavy a doba od úrazového děje do přijetí byla kratší než 6 hodin.

Protokol studie byl schválen etickou komisí FN v Plzni, zařazení do studie probíhalo formou předpokládaného souhlasu a to vzhledem ke skutečnosti, že většina pacientů byla v době příjmu neschopna souhlas udělit a nejednalo se o léčebnou intervenční studii.

Při hodnocení iniciální hladiny S100B proteinu u celé skupiny pacientů jsme zjistili, že hladiny u pacientů se sdruženým poraněním vykazují mnohem větší variabilitu a jsou vyšší než ve skupině pacientů s izolovaným poraněním hlavy. Literární údaje poukazují rovněž na vyšší hladiny S100B proteinu u pacientů se sdruženými poraněními. Soudí se, že vyšší hladina je u těchto pacientů dána extracerebrálními zdroji [29,30,31,32,33,34]. Vzhledem k této skutečnosti, i skutečnosti, že léčba z hlediska primární i sekundární péče se u obou skupin výrazně liší, rozhodli jsme se hodnotit obě skupiny odděleně. K ověření podílu extracerebrálních zdrojů u pacientů se sdruženými poraněními jsme dále provedli srovnání dvou skupin pacientů, kde u první skupiny bylo součástí sdruženého poranění i středně těžké a těžké poranění hlavy a u druhé skupiny lehké poranění hlavy, hodnocené dle vstupního nálezu na CT hlavy a GCS.



Graf 3: Rozdíly hladin S100B proteinu u skupiny pacientů s izolovaným poraněním a sdruženým poraněním

V souboru byli zařazeni pacienti s různým poraněním hlavy od lehkého poranění hlavy (GCS 13-15) přes střední (GCS 9-12) až těžké poranění hlavy (GCS 8 a nižší), tak aby bylo možno posoudit význam stanovení hladin u různých typů traumatu i různé tíže poranění CNS. Tento typ dělení traumat hlavy je obecně přijat a běžně využíván v odborné literatuře. Hodnotu GCS jsme se snažili vždy stanovit podle nálezu na místě nehody při příjezdu lékaře RZP na základě jeho hodnocení, pokud toto nebylo možné, hodnotili jsme GCS v okamžiku přijetí pacienta na oddělení neodkladných příjmů po odeznění svalové relaxace.

Při přijetí i propuštění byly ke zhodnocení klinického stavu použity obecně využívané skórovací protokoly, konkrétně při přijetí Glasgow Coma Score (GCS), APACHE II, Injury Severity Score (ISS) a TRISS, při propuštění pak Glasgow Outcome Score (GOS) a Karnofsky Performance Score (KPS). Dva skórovací protokoly při propuštění jsme volili proto, že KPS je 10-škálová tedy přesnější stupnice, GOS je na druhé straně nejpoužívanější a obecně přijatý protokol. V praxi však nebyly významné rozdíly mezi jednotlivými skórovacími systémy. Hodnocení KPS svým rozsahem prakticky odpovídá rozšířenému GOS (GOSE). Jako uspokojivý jsme hodnotili takový výsledný klinický stav pacienta (outcome), který mu umožňoval plné zapojení do života, tzn. soběstačnost minimálně v běžném životě bez závislosti na svém okolí s žádným nebo lehkým neurologickým deficitem. Této definici

odpovídá hodnota GOS 4-5 resp. 80-100 u KPS. Za neuspokojivý jsme považovali takový výsledný klinický stav pacienta, který ho natolik omezoval, že se nedokázal v běžném životě obejít bez pomoci cizí osoby. Jako neuspokojivý jsme samozřejmě hodnotili i smrt jedince. Této definici odpovídá GOS 1-3 resp. KPS 0-70.

Po 6 měsících rovněž pacient obdržel dotazník hodnotící subjektivní pocit kvality života. Rozsah dotazníku uveden v příloze. Zde jsme jako velmi dobrou kvalitu života hodnotili stav, kdy pacient neměl vážnější problémy v běžném osobním životě a dokázal se vrátit do odpovídajícího pracovního zařazení, v našem dotazníku odpovídalo tomuto hodnocení 6-8 bodů, jako dobrou kvalitu života jsme hodnotili pacienty, kteří byli v běžném životě soběstační v základních životních úkonech, či měli s těmito úkony pouze mírné problémy, nebyli však schopni se zařadit do pracovního procesu (9-13 bodů), jako špatnou kvalitu života pak všechny pacienty, kteří uvedli v dotazníku plnou závislost na cizí osobě v minimálně jedné z hodnocených kvalit života (14-20 bodů).

Při analýze dat v jednotlivých sledovaných časech odběru jsme zjistili, že vzorky odebrané v 6. a 12. hodině od přijetí vykazují vysokou variabilitu hladin, která souvisela dle našeho názoru s vlivem primárního ošetřování a mírou stabilizace pacienta v tomto období. Proto jsme v tomto případě hodnotili pouze trend vývoje hladin, nikoli absolutní hodnoty. Dle našich zkušeností nám sledování hladin v čase 6. a 12. hodin od přijetí poskytuje hlavně informaci o reakci pacienta na léčbu. Ve vztahu k výslednému klinickému stavu je výpovědní hodnota nižší než je u hodnot v čase 0., 24. a 72. hodin od přijetí. Proto jsme v analýze, která vyhodnocovala prognostický význam markeru, data v čase 6. a 12. hodin již dále neanalyzovali.

4. Pacienti s izolovaným poraněním hlavy

4.1 Soubor pacientů

Do kategorie izolované poranění hlavy bylo zařazeno celkem 128 pacientů, z toho 23 ženy (18%) a 105 mužů (82%). Průměrný věk pacientů byl 48,8 let, SD 19,49, medián věku 48 let. Věkové rozpětí bylo od 18 do 90 let.

Za izolované poranění hlavy bylo považováno poranění spojené s pozitivním nálezem na iniciálním CT vyšetření hlavy ve smyslu nitrolebečního krvácení (subdurální hematom, epidurální hematom, traumatické subarachnoidální krvácení, traumatické intracerebrální krvácení), prokázané kontuze mozku, průkaz zlomeniny baze lebny a kalvy, nález

pneumocefalu. V případě negativního nálezu na CT vyšetření hlavy museli pacienti splňovat pozitivní anamnézu minimálního poranění CNS hlavy tzn. mozkové komoce. V anamnéze museli mít pozitivní alespoň jeden z následujících symptomů - amnézie, anamnéza ztráty vědomí, bolesti hlavy, nauzea, zvracení, závratě. Nález zlomenin obličejového skeletu (zlomeniny typu LeFort I-III., zlomeniny dolní čelisti), pokud nebyl součástí frontobazálního poranění jsme hodnotili jako negativní nález a tito pacienti byli do studie zařazeni rovněž pouze za předpokladu, že splnili výše uvedené podmínky minimálního poranění CNS. Pokud si poranění obličejového skeletu vyžádalo chirurgické ošetření, nebyli tito pacienti považováni za pacienty operované pro poranění CNS.

Lehké poranění hlavy (GCS 13-15) bylo diagnostikováno u 57 pacientů (45%), středně těžké (GCS 9-12) u 21 pacienta (16%) a těžké (GCS 3-8) u 50 pacientů (39%).

Negativní nález na iniciálním CT mozku ve smyslu výše popisovaných nálezů mělo 17 pacientů (13%).

Tab.2 Rozdělení pacientů s izolovaným poraněním hlavy dle stupně poškození CNS		
Stupeň	GCS	Počet pacientů
Lehké poranění	13-15	57 (45%)
Středně těžké poranění	9-12	21 (16%)
Těžké poranění	8 a méně	50 (39%)

S100B protein byl při přijetí stanoven u 128 pacientů, po 6 hodinách byl stanoven u 114 pacientů (89%), po 12 hodinách u 106 pacientů (83%), po 24 hodinách u 98 pacientů (76,5%) a po 72 hodinách to bylo 72 pacientů (56%).

Z celkového počtu 128 pacientů 11 pacientů (8,6%) zemřelo v intervalu do 72 hod. od úrazu .

Dělení diagnóz při izolovaném poranění hlavy jsme provedli na základě hodnocení klinického stavu a CT nálezu při přijetí pacienta na oddělení neodkladných příjmů. Velmi obtížná je diagnostika difúzního axonálního traumatu, neboť tento typ poranění není zcela jasně definován. Dle literárních údajů lze jako funkční DAT hodnotit již mozkovou komoci. V našem souboru jsme jako DAT hodnotili pouze jednoznačný CT nález s drobnými vícečetnými prokrvácenými ložisky na rozhraní šedé a bílé hmoty a GCS \leq 5. Tabulka č.3 ukazuje rozdělení pacientů dle diagnóz a jejich počty.

Tab.3 Rozdělení pacientů s izolovaným poraněním hlavy podle diagnóz	
Diagnóza	Počet pacientů
Komoce mozková	18
Kontuze	11
Kontuze + FB nebo TB poranění	11
Kontuze + SDH	30

Kontuze + EDH	10
Kontuze + traumatický SAK	3
Kontuze + SDH + EDH	3
Kontuze + DAT	9
SDH	14
SDH + EDH	2
EDH	10
SAK + FB poranění	2
Střelné poranění hlavy	5

SDH = subdurální hematom EDH = epidurální hematom SAK = subarachnoidální krvácení FB poranění = frontobazální poranění TB poranění = temporobazální poranění
 DAT = difúzní axonální trauma

Z počtu 128 pacientů bylo u 65 pacientů (51%) nutno provést neurochirurgický výkon. U 59 pacientů to byl výkon spojený s odstraněním nitrolební expanze. U dvou pacientů byla provedena elevace impresivní zlomeniny kosti. U 10 pacientů z 65 operovaných (15%) byla provedena osteoklastická dekompresivní kraniotomie, v jednom případě oboustranná u pacientky s mnohočetnými bilaterálními kontuzemi a těžkým otokem mozku. U 13 pacientů jsme zavedli i čidlo k monitoraci ICP (10% z celkového počtu resp. 21% z operovaných pacientů). U třech pacientů (2%) s nálezem vícečetných kontuzí a otoku mozku bylo zavedeno pouze nitrolební čidlo k monitoraci nitrolebního tlaku bez dalšího neurochirurgického výkonu ve smyslu evakuace expanze či provedení dekompresivní kraniotomie. U jednoho pacienta byla provedena akutně operace vnitřní krkavice pro traumatickou disekci na podkladě zlomeniny baze lební. U 5 pacientů byla provedena mezičelistní fixace pro těžké poranění obličejového skeletu, tyto pacienti však nebyli zavzati do počtu operovaných pacientů. U 5 pacientů se jednalo o těžké poranění hlavy v důsledku střelného poranění hlavy vesměs v sebevražedném úmyslu. U 63 pacientů (49%) nebyl proveden žádný neurochirurgický operační výkon.

Tab.4 Typy operací a počty pacientů v souboru izolované poranění hlavy	
Typ operace	Počet pacientů
Osteoklastická dekompresivní kraniektomie	10
Osteoplastická dekompresivní kraniektomie	21

Elevace imprese	2
Revize střelného kanálu + kraniektomie	2
Revize střelného kanálu bez kraniektomie	3
Rozšířená trepanace + evakuace expanze	18
Suboccipitální kraniektomie	5
Pouze ICP čidlo	3
Jiná	1
Celkem	65

Pozitivní nález alkoholu v krvi mělo v celé skupině pacientů s izolovaným poraněním hlavy 36 pacientů (28%), z toho pouze 2 ženy (1,5%).

Hodnotili jsme výsledný klinický stav (outcome) nemocných při propuštění a 6 měsíců od úrazu pomocí dvou skórovacích systémů GOS a KPS, při kontrole po 6 měsících popř. poštou obdrželi pacienti i dotazník hodnocení kvality života a to jednoduchý, 6 škálový dotazník, jehož rozsah je uveden v příloze. Na tento dotazník odpovědělo 62 pacientů (48%) ze 128 pacientů zařazených do studie, vzhledem ke skutečnosti, že z našeho souboru do 6 měsíců zemřelo 39 pacientů, pak na dotazník odpovědělo téměř 70% pacientů (69,66%), kteří přežili více než 6 měsíců od propuštění, což považujeme za velmi dobrý výsledek. Kontrolu za 6 měsíců od propuštění bylo možno provést u 116 pacientů (90,5%), včetně pacientů, kteří v průběhu tohoto období zemřeli. Do 6 měsíců od propuštění zemřelo celkem 39 pacientů (30,5%) z toho bylo 30 pacientů (77%) ve věku nad 55 let. 16 pacientů (41%) z 39 zemřelých pacientů bylo dokonce ve věku nad 70 let. Ve skupině pacientů starších 75 let jsme zaznamenali 6 měsíční přežití pouze u dvou pacientů.

Hodnocení kvality života bylo tedy možno provést u 62 pacientů, kteří odpověděli na dotazník. Při hodnocení vstupní hladiny S100B proteinu ke kvalitě života jsme nenalezli žádnou statisticky významnou hladinu, která by predikovala subjektivně vnímanou kvalitu života. V našem souboru 32 pacientů (52%) hodnotilo svoji kvalitu života jako velmi dobrou, 17 pacientů (27%) jako dobrou a 13 pacientů (21%) jako špatnou.

Tab.5 Klinický stav pacientů s izolovaným poraněním hlavy při propuštění			
Glasgow Outcome Scale		Karnofsky Performance Scale	
Hodnoty GOS	Počet pacientů	Hodnota KPS	Počet pacientů
4-5	76	80-100	76
2-3	30	10-70	30
1	22	0	22

Tab.6 Klinický stav pacientů s izolovaným poraněním hlavy za 6 měsíců od propuštění

Glasgow Outcome Scale		Karnofsky Performance Scale	
Hodnota GOS	Počet pacientů	Hodnota KPS	Počet pacientů
4-5	69	80-100	68
2-3	8	10-70	9
1	39	0	39

Jelikož se pacienti ve skupině hodnocené dle GOS a dle KPS nelišili, použili jsme v další statistické analýze k vyhodnocení širší škálu KPS, která lépe hodnotí kvalitu života. V tabulce hodnotící klinický stav pacientů za 6 měsíců po propuštění je celkový počet pacientů nižší o 12 pacientů, kteří se nedostavili ke kontrolám, ani se nám nepodařilo zjistit jejich další osud.

4.2 Hodnocení iniciální hladiny S100B proteinu

Všechny pacienty zařazené do studie (128 pacientů) jsme statisticky vyhodnotili ve vztahu k výslednému klinickému stavu a ve vztahu stanovení mezní hodnoty pro riziko smrti při přijetí. Při vyhodnocování iniciální hladiny jsme zjistili, že hodnotu S100B proteinu při přijetí do nemocnice může ovlivnit časový odstup mezi traumatem a odběrem vzorku. V tomto případě se na výši hladiny může projevit význam přirozené clearance S100B proteinu, která je fyziologicky dle literatury 90 minut a která je nezávislá na funkční zdatnosti ledvin [21,35]. Z hlediska hodnocení výsledného klinického stavu má vstupní hladina význam pouze u skupiny pacientů s vysokou vstupní hladinou, kteří umírají do 72 hodin, a pacienty s hladinou S100B proteinu pod referenční hodnotou, kteří s největší pravděpodobností nebudou mít těžší trauma CNS vzhledem k velmi vysoké negativní prediktivní hodnotě S100B proteinu [1,5,21,24,36,37,38,39,40]. U ostatních pacientů má lepší korelaci k výslednému klinickému stavu hladina S100B proteinu po 24 resp. 72 hodinách.

4.2.1 Výsledky

V naší skupině pacientů mělo negativní nález hladiny S100B proteinu ($\leq 0,20 \mu\text{g/l}$) při přijetí 22 pacientů (17%). Z 22 pacientů s negativní iniciální hladinou S100B proteinu mělo 10 pacientů i negativní CT nález. U těchto pacientů byla diagnostikována mozková komoče,

tedy minimální poranění CNS. U 12 pacientů (9,38%) s negativní iniciální hladinou byl však nález na CT vyšetření pozitivní, což je více než udávají literární údaje. U 6 pacientů z této skupiny došlo v dalším průběhu sledování k překročení referenční hladiny S100B proteinu. K času 72 hodin od přijetí tedy mělo negativní hladinu S100B proteinu pouze 6 pacientů (4,7%), i toto číslo je však vyšší než v literatuře udávaných 99% pro negativní prediktivní hodnotu.

Při podrobném rozboru skupiny 12 pacientů s CT pozitivním nálezem a s hladinou S100B proteinu pod referenční hodnotou se ve 2 případech jednalo o epidurální hematom, v 5 případech o akutní subdurální hematom, 3x o kombinaci subdurálního hematomu s kontuzí mozku, v jednom případě o traumatický SAK a v jednom případě o drobnou kontuzi v temporálním laloku.

Ve skupině s epidurálním hematomem lze negativní hodnotu vysvětlit skutečností, že zde nedochází k přímému narušení hematoencefalické bariery a hodnota S100B proteinu byla stanovována v žilní krvi. Oba pacienti s touto diagnózou podstoupili akutní operaci s evakuací hematomu a u jednoho došlo po operaci jedenkrát k mírnému vzestupu hladiny nad referenční mez (v 6 hodině na 0,23 ug/l). Jako ne příliš spolehlivý marker u pacientů s epidurálním hematom popisuje S100B protein také Undén a kol. [41].

Ve skupině pacientů se subdurálním hematomem se ve třech případech jednalo o pacienty nad 80 let věku (90, 88 a 83 let), v jednom případě o chronického alkoholika s těžkou atrofií mozku. U těchto pacientů mohla iniciální hladinu ovlivnit atrofie. U jednoho 56 letého pacienta se jednalo o plášťový subdurální hematom, pacient nebyl operován a byl propuštěn s hodnotou KPS 100. U 3 pacientů se jednalo o akutní SDH kombinovaný s kontuzí mozku. Zde jsme negativní hladiny nepředpokládali. U všech tří pacientů byla hladina stanovena do 120 minut od přijetí. Ve dvou případech se jednalo o mladé muže, jeden z nich byl operován akutně. 27 letý akutně operovaný muž měl negativní hladinu po celou dobu sledování a po propuštění se vrátil do normálního života. Druhý, 24 letý muž byl přijat pro plášťový subdurální hematom a traumatické subarachnoidální krvácení. Nebyl akutně operován, po dobu sledování měl negativní hladinu S100B proteinu s hladinou na hranici detekce (0,07 ug/l). 10. den od přijetí došlo k rozvoji generalizovaných vazospasmů s těžkým deficitem ve výsledném klinickém stavu. Třetí, 56 letý pacient byl chronický alkoholik s těžkou atrofií mozku, který byl akutně operován a měl negativní nález S100B proteinu po celou dobu sledování. Jedna pacientka s negativní vstupní hladinou měla diagnostikováno traumatické SAK, u této pacientky byla pozitivní hladina do 72 hodin od přijetí. Naše zkušenosti s monitorací S100B proteinu u pacientů se SAK netraumatického původu potvrzují

tento průběh vývoje křivky S100B proteinu, který je i u netraumatického původu SAK spojen s pomalejším nástupem. Poslední pacient s pozitivním vstupním nálezem na CT a negativní hodnotou S100B proteinu měl prokázánu kontuzi v temporálním laloku, iniciální hladina byla stanovena 30 minut od přijetí a první pozitivní hladina byla již za 6 hodin od přijetí .

Ze všech 22 pacientů s negativní hladinou S100B proteinu při přijetí mělo po 6 měsících uspokojivý výsledný klinický stav 18 pacientů (82%). Dva pacienti ve věku 88 resp. 90 let zemřeli. Neuspokojivý výsledný klinický stav byl hodnocen u dvou pacientů, jedním pacientem byl chronický alkoholik s alkoholickou epilepsií s těžkou atrofií mozku (ta by mohla vysvětlit negativní vstupní hodnotu), druhým pacientem byl již zmiňovaný pacient s opožděným rozvojem generalizovaných vasospasmů.

V daném souboru 128 pacientů 106 pacientů (83%) přežilo do propuštění z hospitalizace a 22 pacientů (17%) zemřelo v průběhu hospitalizace. Ze 106 přeživších pacientů 76 pacientů (59%) přežilo v uspokojivém klinickém stavu (KPS 80-90, GOS 4-5), 30 pacientů (23,4%) v neuspokojivém klinickém stavu (KPS 10-70, GOS 2-3), z toho 11 pacientů (8,6%) bylo při propuštění hodnoceno jako vegetativní stav.

Při hodnocení po 6 měsících od propuštění jsme mohli vyhodnotit pouze 119 pacientů. Kontrolu stavu nebylo možno provést u 9 pacientů. Celkové počty zemřelých jsme vztahovali k původnímu počtu pacientů zařazených do studie.

V období od propuštění do 6 měsíců od propuštění zemřelo 17 pacientů. Celkem v souboru zemřelo do 6 měsíců od propuštění 39 pacientů (30,46%). 79 pacientů přežilo v uspokojivém klinickém stavu a 10 v neuspokojivém klinickém stavu. Žádný pacient nebyl po 6 měsících hodnocen jako vegetativní stav.

Z 9 pacientů, o kterých jsme neměli od propuštění žádné zprávy bylo 8 pacientů propuštěno v dobrém klinickém stavu (4 pacienti KPS 100, 3 pacienti KPS 90, 1 pacient KPS 80) a pouze jeden v neuspokojivém klinickém stavu (KPS 60).

Tab.7 Hodnocení výsledného stavu pacientů za 6 měsíců od propuštění dle KPS		
Hodnota KPS		Počet pacientů:
Uspokojivý klinický stav	100	34
	90	24

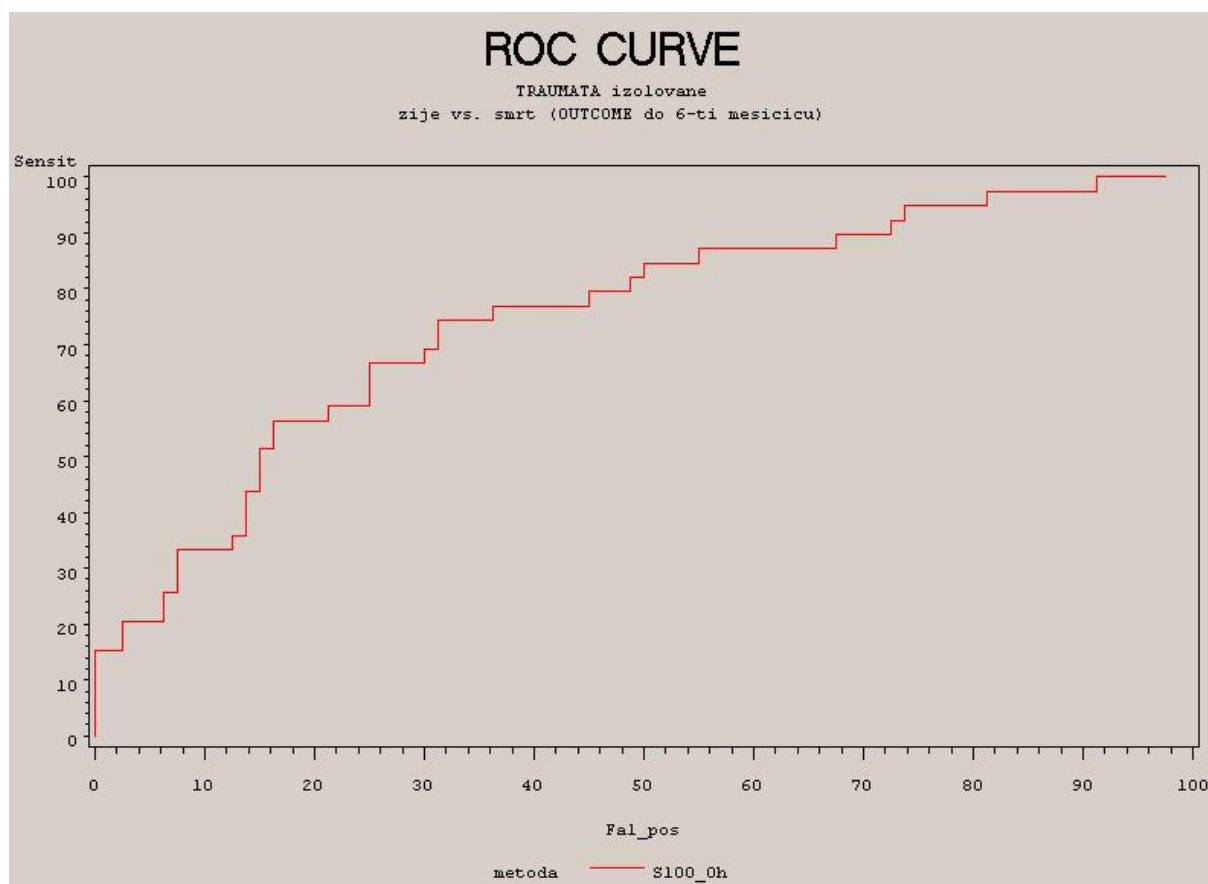
	80	12
Neuspokojivý klinický stav	70	6
	60	4
Zemřelí	0	39

V první fázi jsme hodnotili iniciační hladinu S100B proteinu ve vztahu přežil-zemřel. Ve druhé jsme hledali cut off hladinu ve vztahu k výslednému klinickému stavu.

Základní statistická deskripce hladin S100B proteinu pro skupiny pacientů, kteří zemřeli a kteří přežili je uvedena v tabulce 8.

Skupina	n =	Průměr	Minimum	Median	Maximum
Žije	80	0,948	0,030	0,455	7,100
Zemřel	39	3,573	0,080	1,510	30,000

Pomocí statistického hodnocení neparametrická ANOVA jsme prokázali jasně statisticky významný rozdíl v hladině mezi skupinou pacientů, kteří zemřeli a kteří přežili ($p < 0,0001$). Specificitu a senzitivitu jsme hodnotili pomocí ROC křivky. Při tomto hodnocení jsme potvrdili literární údaje, které poukazují na nízkou specificitu markeru a dobrou senzitivitu. Při 90% specificitě má marker pouze 33% senzitivitu (hladina S100B proteinu 2,81 $\mu\text{g/l}$) a při 95% specificitě dokonce pouze 20% senzitivitu (hladina 3,82 $\mu\text{g/l}$).



V další analýze jsme pomocí chi-square testu, odds ratio testu a kontingenční tabulky hledali mezní hodnoty pro přežití resp. pro smrt pacientů dle iniciální hladiny S100B proteinu. Při tomto hodnocení jsme zjistili, že první statisticky významnou hladinou je hladina S100B proteinu 0,23 $\mu\text{g/l}$. Pravděpodobnost přežití při této hladině je 91%. Naopak riziko, že pacient nepřežije pokud bude mít vyšší hladinu, je 6,5x vyšší (chi square 7,5018, $p = 0,0062$, odds ratio 6,5847). Při hladině 0,61 $\mu\text{g/l}$ je riziko smrti 50% (chi square 16,3004, $p < 0,0001$, odds ratio 5,5556).

Při analýze přežití v uspokojivém vs. neuspokojivém výsledném klinickém stavu jsme opět našli první statisticky významnou hladinu S100B proteinu v hodnotě 0,22 $\mu\text{g/l}$, kdy je 82% pravděpodobnost, že pacient přežije v uspokojivém výsledném klinickém stavu (chi square 5,0810, $p = 0,0242$, odds ratio 4,2114). Při hladině nad 0,44 $\mu\text{g/l}$ jsme naopak zjistili 79% pravděpodobnost přežití v neuspokojivém klinickém stavu (chi square 9,2801, $p = 0,0023$, odds ratio 4,2188).

4.2.2 Diskuze

Podle údajů z literatury je zřejmé, že S100B protein je markerem s vysokou negativní prediktivní hodnotou (95-99%) a relativně dobrou senzitivitou (90%). Jeho specifita a pozitivní predikční hodnota jsou však nízké (18-35%, resp. 8-12%). V praxi to znamená, že nízká hladina markeru predikuje vysokou pravděpodobnost přežití, vysoká hodnota markeru však není spolehlivá v určení smrti pacienta.

V našem souboru jsme potvrdili literární údaje o nízké specifitě a nízké pozitivní predikční hodnotě tohoto markeru. Z klinického hlediska nelze dle hodnoty při přijetí určit, zda pacient s hodnotou S100B proteinu nad mezní hladinou zemře. Lze pouze s vysokou pravděpodobností určit, při jaké hladině nemocný přežije. Rovněž můžeme určit relativní riziko smrti, ne však pravděpodobnost smrti. Z hlediska prognózy platí pozitivní souvztažnost, tzn. že čím vyšší je iniciální hladina S100B proteinu, tím horší je prognóza pacienta.

Při vyhodnocování pacientem hodnocené kvality života se nám nepodařilo určit statisticky významnou hladinou S100B proteinu, při které bychom byli schopni rozhodnout o prognóze subjektivně vnímané kvality života. Žádný z provedených statistických testů nebyl průkazný. Proto subjektivní hodnocení kvality života pacientem zmiňuji v práci jen velmi okrajově. Nepodařilo se nám tedy prokázat závěry práce Woertgena a kol., že u pacientů s hladinou S100B proteinu pod stanovenou normou je lepší subjektivně vnímaná kvalita života [4]. Důvodem mohl být příliš jednoduchý dotazník s ne zcela jednoznačně definovanými cíli. Příkladem může být 60 letá žena, která byla objektivně hodnocena po 6 měsících GOS 4, KPS 80, ale která vyplnila dotazník na 14 bodů, kdy velkou část jejích zdravotních problémů měla na svědomí artróza kyčelních a kolenních kloubů, nikoli lehký úraz hlavy (bolesti, omezení mobility, omezení běžných aktivit, závislost na cizí pomoci). Na rozdíl od německých autorů se domníváme, i když nemáme statisticky jednoznačné důkazy, že u chronických alkoholiků může být iniciální hladina S100B proteinu nižší než odpovídá závažnosti nálezu. Přestože se v našem souboru jednalo pouze o dva pacienty s chronickým abúzem alkoholu a s pozitivním nálezem na CT při negativní hladině S100B proteinu, nelze se dle našeho názoru v případech negativního nálezu S100B proteinu u chronických alkoholiků opírat pouze o tento marker při indikaci CT vyšetření hlavy. U nemocných bez chronického abúzu alkoholu je dle našich zkušeností situace totožná jako u pacientů bez pozitivní hladiny alkoholu, nicméně Lange a kol. ve své práci poukázali na nižší vstupní hladinu S100B proteinu u všech alkoholem intoxikovaných pacientů [42].

Velké opatrnosti je rovněž třeba při hodnocení iniciální hladiny u velmi starých pacientů s rozvinutou atrofií mozku a u pacientů s epidurálním hematodem.

4.2.3 Závěr

Přestože jsme prokázali statisticky významný rozdíl mezi iniciální hladinou S100B proteinu mezi skupinami pacientů, kteří přežili a kteří zemřeli ($p < 0,0001$), nelze z iniciální hladiny S100B proteinu jednoznačně určit, který z pacientů zemře. Z iniciální hladiny S100B proteinu můžeme pouze určit pravděpodobnost přežití pacienta. Nejnižší statisticky významnou hladinou S100B proteinu pro přežití je hodnota 0,23 $\mu\text{g/l}$. Nejnižší statisticky významnou hladinou pro přežití v uspokojivém výsledném klinickém stavu je hodnota 0,22 $\mu\text{g/l}$. Obě tyto hladiny se velmi výrazně blíží námi stanovené referenční hodnotě (0,2 $\mu\text{g/l}$). To potvrzuje vysokou negativní prediktivní hodnotu tohoto markeru.

4.3 Sledování skupiny pacientů s dynamickou monitorací hladin S100B proteinu

4.3.1 Úvod

Skupinu pacientů monitorovaných minimálně 24 hodin jsme statisticky hodnotili ve smyslu sledování mezních hodnot ve vztahu k výslednému stavu pacienta při propuštění a po 6 měsících od propuštění. V této skupině pacientů byly stanoveny mezní hodnoty pro uspokojivý a neuspokojivý výsledný klinický stav v časech jednotlivých odběrů a zároveň byly provedeny korelační testy ke skórovacím systémům, stejně tak byla u těchto pacientů provedena multivariační analýza.

9.4.3.2 Soubor pacientů

Do souboru bylo zařazeno 98 pacientů, z toho 18 žen (18,4%), 80 mužů (81,6%). U těchto pacientů byla hladina S100B proteinu monitorována v čase 0, 6, 12 a 24 hodin. Jednalo se samozřejmě o pacienty z původního souboru pacientů s izolovaným poraněním hlavy, proto základní charakteristiky souboru odpovídali charakteristikám původního souboru pacientů. Rovněž počty operovaných pacientů odpovídají složení celého souboru. Operováno bylo 48 pacientů (49%), z toho u 7 pacientů (7%) byla provedena osteoplastická dekompresivní kraniektomie. Ani v počtu operovaných a typů operací se soubor nelišil od původního souboru. Rovněž rozložení souboru dle tíže poranění rovněž odpovídalo původnímu souboru.

Negativní nález na iniciálním CT vyšetření mozku mělo 12 pacientů (12%).

Pozitivní nález na průkaz alkoholu v krvi mělo v této skupině 29 pacientů (30%) z toho žádná žena.

Charakteristiky rozložení pacientů v této skupině udávají tabulky 9 a 10.

Tab 9. Rozdělení pacientů s izolovaným poraněním hlavy dle tíže poškození CNS	
GCS	Počet pacientů
13-15	43 (44%)
9-12	17 (17%)
8 a méně	38 (39%)

Tab.10 Rozdělení pacientů s izolovaným poraněním hlavy podle diagnóz	
Diagnóza	Počet pacientů
Komoce mozková	12
Kontuze + otok mozku	13
Kontuze – DAT	7
Kontuze + frontobazální poranění	12
Kontuze + subdurální hematom	20
Kontuze + epidurální hematom	8
Kontuze + subdurální + epidurální hematom	1
Subdurální hematom	10
Epidurální hematom	8
SAK + frontobazální poranění	1
Střelné poranění hlavy	4
Traumatický SAK	2

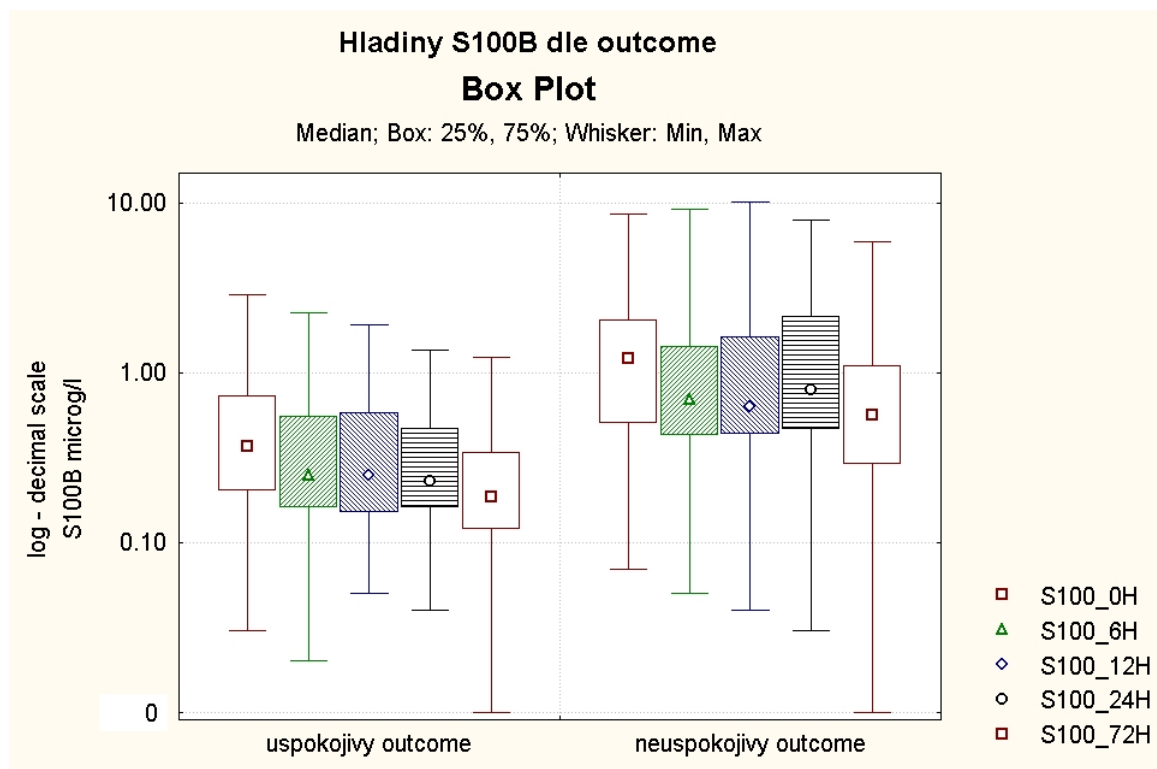
Statistická deskripce hladin S100B proteinu je uvedena v tabulkách 11, 12, 13. V tabulce 11 je uvedena charakteristika celé skupiny, v tabulkách 12 a 13 jsou pacienti rozdělení na pacienty s uspokojivým a neuspokojivým výsledným klinickým stavem.

Tab.11 Hladiny S100B proteinu ve sledovaných časech a parametrech – charakteristika celé skupiny. Počet pacientů n =						
Veličina	n =	Průměr	SD	Minimum	Medián	Maximum
S100B 0h	98	1,101	1,5149	0,03	0,51	8,62
S100B 6h	98	0,784	1,2422	0,02	0,45	9,15
S100B 12h	98	0,855	1,4628	0,04	0,46	10,20
S100B 24h	98	0,860	1,2920	0,03	0,42	8,00
S100B 72h	69	0,5659	0,8600	0,001	0,30	5,95
Trend	98	1,066	1,0333	0,0572	0,764	6,25
AUC S100	98	20,868	28,4058	0,900	12,42	177,96
Poměr	69	1,094	1,4453	0	0,711	10,294

Tab.12 Hladiny S100B proteinu ve sledovaných časech a parametrech – charakteristika pacientů s uspokojivým klinickým stavem. Počet pacientů n=						
Veličina	n =	Průměr	SD	Minimum	Medián	Maximum
S100B 0h	57	0,578	0,6020	0,03	0,37	2,88
S100B 6h	57	0,435	0,4481	0,02	0,25	2,24
S100B 12h	57	0,410	0,3748	0,05	0,25	1,91
S100B 24h	57	0,361	0,3282	0,04	0,23	1,35
S100B 72h	40	0,284	0,2723	0,003	0,18	1,24
Trend	57	0,909	0,8817	0,203	0,75	6,25
AUC S100	57	10,199	9,0298	0,9	6,78	40,44
Poměr	40	0,800	0,7050	0	0,668	4,273

Tab.13 Hladiny S100B proteinu ve sledovaných časech a parametrech – charakteristika pacientů s neuspokojivým klinickým stavem. Počet pacientů n=						
Veličina	n =	Průměr	SD	Minimum	Medián	Maximum
S100B 0h	41	1,819	2,0289	0,07	1,22	8,62
S100B 6h	41	1,265	1,7412	0,05	0,69	9,15
S100B 12h	41	1,468	2,0733	0,04	0,63	10,2
S100B 24h	41	1,547	1,7435	0,03	0,795	8,00
S100B 72h	29	0,954	1,1931	0,03	0,56	5,95
Trend	41	1,282	1,1894	0,057	0,926	4,872
AUC S100	41	35,537	38,0877	1,05	20,025	177,96
Poměr	29	1,499	2,0216	0	0,903	10,294

Jak vyplývá z tabulek, hladina S100B proteinu je statisticky signifikantně nižší ve všech sledovaných parametrech u skupiny pacientů s uspokojivým výsledným klinickým stavem ($p < 0,0001$). V obou sledovaných skupinách tedy s uspokojivým a neuspokojivým klinickým stavem v prvních 24 hodinách klesají v důsledku zahájené léčby. V ojedinělých případech, které nejsou v tabulkách detekovatelné, nedochází k poklesu, ale naopak vzestupu hladin, a tito nemocní mají prakticky 100% úmrtnost. Obecně ve skupině s příznivým klinickým výsledkem je jasná rychlá tendence k poklesu hodnot na referenční hladinu, naopak u pacientů s nepříznivým klinickým stavem je pokles S100B proteinu méně strmý a hodnoty dlouhodobě přetrvávají nad referenční hodnotou (graf 4).



Graf 4. Hladiny S100B proteinu v jednotlivých časech – porovnání uspokojivého a neuspokojivého výsledného klinického stavu

Analýza výsledného klinického stavu byla provedena 2 způsoby:

1. Zhodnocení absolutních hodnot v čase 0, 24 a 72 hodin vůči KPS při propuštění a za 6 měsíců od propuštění.
2. Zhodnocení výsledného klinického stavu pacientů dle nalezených mezních hodnot

4.3.3 Vztahy mezi skórovacími systémy a S100B proteinem

Před vlastním hodnocením hladiny S100B proteinu jsme se rozhodli analyzovat tento marker spolu s používanými skórovacími protokoly. Tato analýza nám umožnila posoudit sílu markeru ve vztahu k výslednému klinickému stavu a zároveň korelaci hladin S100B proteinu s tíží poranění. Rovněž jsme chtěli vědět, zda se mění postavení S100B proteinu v jednotlivých hodinách odběrů, resp. která hodnota je pro výsledný klinický stav nejdůležitější. Proto jsme vzhledem k posouzení síly markeru v celkovém hodnocení pacienta, provedli analýzu srovnáním hodnot S100B proteinu a používaných skórovacích protokolů ve srovnání s výpovědní hodnotou vzhledem k výslednému klinickému stavu. Dále jsme hodnotili souvztažnost jednotlivých hladin S100B proteinu a skórovacích protokolů.

Při srovnání hladin S100B proteinu v čase 0h, 24h a 72 h s příjmovými skórovacími protokoly jsme zjistili statisticky významnou souvztažnost. Ve vztahu ke GCS to byla negativní souvztažnost. Čím vyšší byly hodnoty S100B proteinu, tím nižší byl GCS. V případě ostatních skórovacích protokolů se jednalo o souvztažnost pozitivní tzn. čím vyšší hodnota Apache II, ISS a TRISS tím vyšší hladina S100B proteinu. Ve vztahu ke GCS vykazovaly velmi podobné korelace sérové hladiny S100B proteinu v čase 0 hodin ($r = -0,429$ a $p < 0,0001$) a v čase 24 hod. ($r = -0,479$ a $p < 0,0001$). Nejhorší míru korelace vykazovala hodnota S100B v čase 72 hod. ($r = 0,254$ a $p < 0,0353$). U ostatních protokolů byl nález podobný. Vztah k ostatním skórovacím protokolům ukazuje tabulka 14.

Tab.14 Korelace mezi jednotlivými hladinami S100B proteinu a skórovacími systémy

S100B	GCS		APACHE II		ISS		TRISS	
	R	P	R	P	R	P	R	P
0 h	-0,429	<0,0001	0,454	<0,0001	0,465	<0,0001	-0,479	<0,0001
24 h	-0,479	<0,0001	0,509	<0,0001	0,460	<0,0001	-0,498	<0,0001
72 h	-0,254	<0,0353	0,421	<0,0003	0,303	<0,0115	-0,401	<0,0006

Při zhodnocení odhadu výsledného klinického stavu při propuštění s jednotlivými skórovacími systémy při příjmu a hladinami S100B proteinu ve sledovaných intervalech byla nalezena nejsilnější korelace s TRISS, APACHE II a ISS, poté hladiny S100B v pořadí 24 hod., 0 hod. a 72 hod., nejhůře korelovalo GCS.

Tab.15 Korelace skórovacích protokolů a hladin S100B proteinu s výsledným klinickým stavem

KPS	TRISS	APACHE	ISS	S100B24	S100B0	S100B72	GCS
r =	0,679	-0,608	-0,552	-0,540	-0,486	-0,479	0,425
p <	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

Provedením multivariační regrese jsme porovnali parametry s nejsilnějším vztahem k výslednému klinickému stavu pacienta. Z této analýzy vyplynulo, že nejsilnější vazbu ze všech sledovaných parametrů má hodnota TRISS 0,665, což znamená, že při vyšší hodnotě je riziko neuspokojivého výsledného klinického stavu téměř 24x vyšší (odds ratio 23,72) než při nižší hodnotě TRISS ($p < 0,0025$). Z dalších parametrů má nejsilnější vazbu S100B protein v čase 72 hod. s hodnotou 0,22 $\mu\text{g/l}$, kde je riziko neuspokojivého výsledného klinického stavu téměř 6x vyšší (odds ratio 5,87) při překročení této hladiny ($p < 0,0025$).

4.3.3.1 Závěr:

Tato analýza nám potvrdila důležitost využívání jednotlivých skórovacích protokolů, dále skutečnost, že nejsilněji koreluje s výsledným klinickým stavem protokol, který je nejkompexnější z hlediska hodnocení traumatických pacientů. Ve srovnání s protokoly jsme potvrdili vhodnost sledování a to dynamického sledování hladin S100B proteinu, neboť multivariační analýza prokázala druhou nejtěsnější vazbu mezi výsledným klinickým stavem a sledovanými parametry právě u hladiny S100B protein v čase 72 hodin.

4.3.4 Výsledky dynamické monitorace S100B proteinu

V této fázi jsme hodnotili vztah mezi jednotlivými hladinami a výsledným klinickým stavem. Sledovali jsme vztah jak absolutních hodnot v jednotlivých hodinách náběrů tak i tendenci průběhu hodnot ve vztahu k výslednému klinickému stavu.

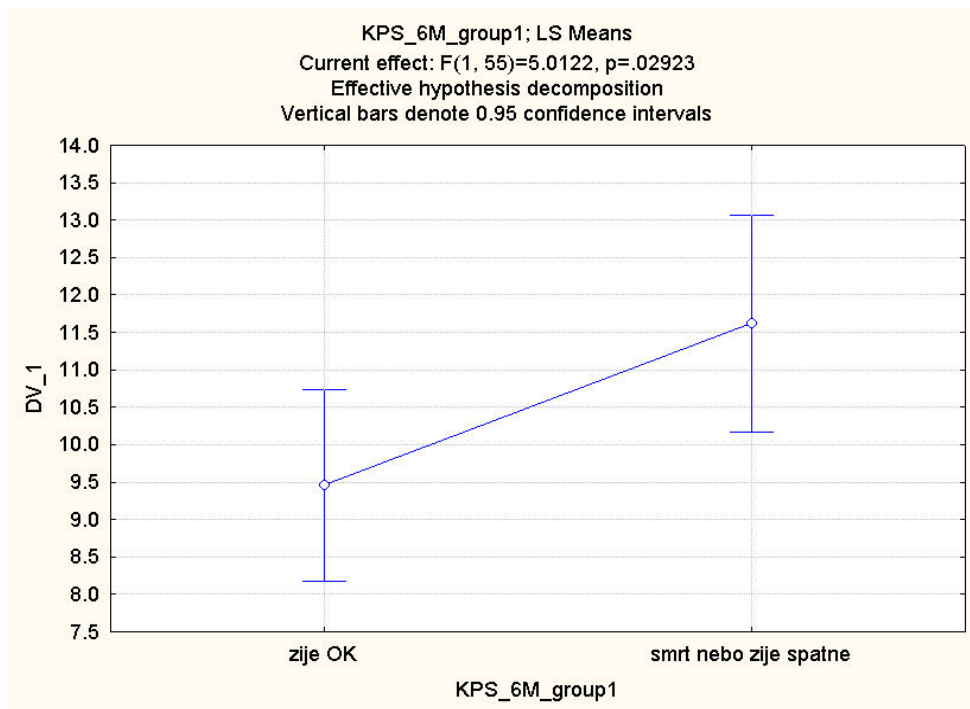
Na základě analýzy absolutních hodnot S100B proteinu a jejich vývoje v čase vůči klinickému stavu při propuštění a klinickému stavu po 6 měsících od propuštění jsme zjistili, že největší výpovědní hodnotu pro uspokojivý klinický stav má v našem souboru rychlost poklesu hladiny S100B proteinu pod referenční hodnotu. Zjistili jsme, že v zásadě můžeme pacienty dle průběhu hladiny S100B proteinu rozdělit do tří základních skupin. První skupina, kde dochází k rychlému poklesu hladiny k normě, má jednoznačně nejlepší prognózu. Ve druhé skupině, kde dochází k pomalému poklesu hodnot, resp. hladiny trvale přesahují normu, je prognóza nejistá. Třetí skupina je charakterizována tím, že hladiny neklesají nebo naopak stoupají. Tato skupina má nejhorší prognózu. V praxi to znamenalo, že u pacientů, kde byla hladina v čase 24 hodin nad referenční hodnotou (0,2 µg/l) jsme sledovali vliv poklesu pod tuto hladinu v čase 72 hodin. Prokázali jsme, že pokud nedošlo k poklesu hladin S100B proteinu pod referenční hodnotu v čase 24 nebo 72 hodin, pak riziko neuspokojivého klinického stavu bylo 6x vyšší (odds ratio 5,87) při překročení této hladiny ($p < 0,0025$).

Pro neuspokojivý výsledný klinický stav je charakteristické přetrvávání hladiny S100B proteinu v čase 24 hodin od přijetí nad hodnotou 1,17 µg/l.

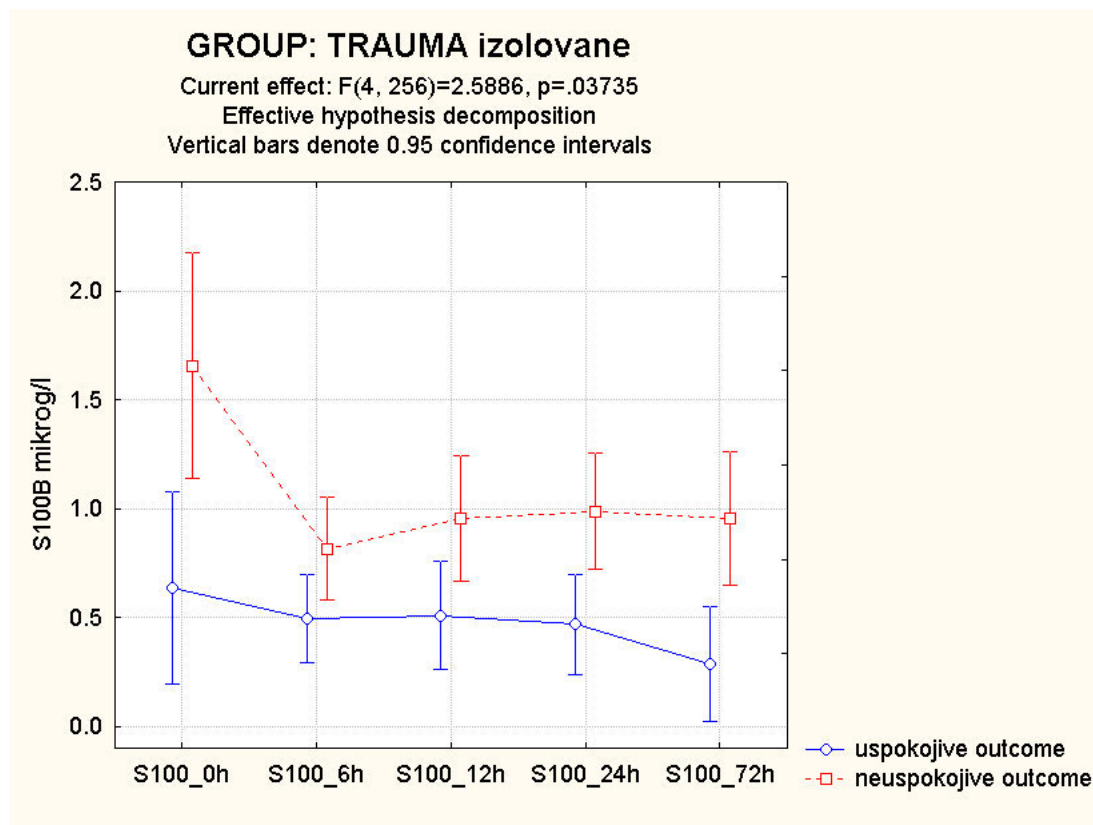
Pacienti s hodnotami S100B proteinu 24 hodin nižšími než 0,2 µg/l měli 87,5% pravděpodobnost uspokojivého výsledného klinického stavu při propuštění ($n = 21$) a 80% pravděpodobnost uspokojivého klinického stavu po 6 měsících od propuštění ($n = 21$).

Naopak hodnota vyšší než 1,17 µg/l znamenala 12,8x vyšší riziko špatného výsledného klinického stavu při propuštění ($p < 0,0001$), což představuje 95% pravděpodobnost neuspokojivého klinického stavu ve sledovaném souboru při propuštění ($n =$

19) a 84% pravděpodobnost neuspokojivého klinického stavu po 6 měsících od propuštění (n = 14).



Graf 5. Hodnocení hodnot S100B proteinu – rozdíly hladin pacientů v uspokojivém a neuspokojivém klinickém stavu v čase 24 hodin



Graf 6. Hodnocení průběhu křivky S100B – rozdíl pacientů s uspokojivým a neuspokojivým výsledným klinickým stavem

Jelikož hodnoty S100B proteinu ve 24 hodin umožňují selekci pacientů s nízkým a vysokým rizikem pro dobrý a špatný výsledný klinický stav, navrhli jsme schéma hodnocení S100B proteinu, kde jsme jako dolní mez (hodnota pro dobrý klinický stav) použili referenční hodnotu S100B proteinu tzn. 0,20 µg/l. Jako horní mez (hodnota pro špatný klinický stav) v čase 24 hodin jsme určili hodnotu 1,17 µg/l. Takto již za 24 hodin po přijetí pacienta můžeme odhadnout pravděpodobnost uspokojivého a neuspokojivého klinického stavu. U skupiny pacientů při hodnotách S100B proteinu mezi 0,2 – 1,17 µg/l pak doporučujeme určit ještě hodnotu S100B proteinu v čase 72 hodin. Zde za dělicí kritérium používáme opět referenční hodnotu tzn. hodnotu 0,20 µg/l, kdy pacienti pod touto hodnotou mají uspokojivý výsledný klinický stav.

Z tohoto schématu vznikl následující algoritmus, který předurčuje pravděpodobnost vývoje výsledného klinického stavu pacienta:

1. Hodnocení hodnoty S100B proteinu v čase 24 h od přijetí:

S100B 24 h nižší než 0,20 µg/l uspokojivý výsledný klinický stav

S100B 24 h vyšší než 1,17 µg/l neuspokojivý výsledný klinický stav

S100B 24 h 0,2 – 1,17 µg/l..... kontrolní vyšetření v čase 72 hod. od přijetí

2. Hodnocení hodnota S100B proteinu v čase 72 hodin od přijetí:

S100B 72 h nižší než 0,20 µg/l uspokojivý výsledný klinický stav

S100B 72 h vyšší než 0,60 µg/lneuspokojivý výsledný klinický stav

Vztah výsledného klinického stavu a hodnot hladiny S100B proteinu v čase 24 od příjmu při propuštění a za 6 měsíců od propuštění zahrnují tabulky číslo 16 a 17.

Tab.16 Vztah hladiny S100B proteinu v čase 24 hodin k výslednému klinickému stavu. Počet pacientů n = 98

Hodnocení dle KPS	Hladina S100B 24h µg/L		
	< 0,2	0,2 ≤ S100B ≤ 1,17	> 1,17
KPS uspokojivý	22	34	1
KPS neuspokojivý	2	15	11
Zemřelí celkem	1	5	7

Tab.17 Vztah hladiny S100B proteinu v čase 24 hodin k výslednému klinickému stavu 6 měsíců po propuštění. Počet pacientů n = 91

Hodnocení dle KPS	Hladina S100B 24 µg/L		
	< 0,2	0,2 ≤ S100B ≤ 1,17	> 1,17
KPS uspokojivý	18	32	2
KPS neuspokojivý	2	4	4
Zemřelí celkem	2	14	13

V hodnocení pacientů po 6 měsících od propuštění je počet probandů snížen o 7 pacientů, kteří se nedostavili ke kontrole ani po opakovaném vyzvání. Vesměs šlo o pacienty s uspokojivým klinickým nálezem při propuštění.

V další tabulce jsou pacienti rozděleni podle hodnoty S100B proteinu v čase 24 hodin od přijetí v korelaci s úmrtností do tří skupin A, B, C.

Tab.18 Rozdělení pacientů dle hodnoty S100B proteinu v čase 24 hodin od přijetí

Skupina (n = 98)	Hladina v µg/l	Úmrtnost při dimisi	Úmrtnost po 6 měs.
A (n = 25)	<0,2	1	2
B (n = 54)	≥0,2 – ≥1,17	5	14
C (n = 19)	>1,17	7	13

V první fázi jsme hodnotili výsledný klinický stav pacientů ze všech tří skupin, tedy v celém souboru. U pacientů skupiny A a skupiny C jsme již dále nehodnotili výsledky po 72 hodinách.

Z celkového počtu 98 sledovaných pacientů zemřelo do propuštění 13 pacientů (13%). Ve skupině A zemřel pouze 1 pacient ve věku 88 let s akutním subdurálním hematomem a celou řadou komplikujících interních onemocnění, ve skupině B zemřelo 5 nemocných a ve skupině C zemřelo 7 pacientů.

Z celého souboru pacientů bylo 10 pacientů (10,2%) při propuštění hodnoceno dle KPS jako vegetativní stav (KPS 10-20), 6 pacientů z tohoto počtu bylo ve skupině C a 4 pacienti ve skupině B. Do kontroly po 6 měsících zemřelo z této podskupiny 7 pacientů, u 3 pacientů došlo ke zlepšení výsledného klinického stavu (GOS 3, KPS 60-70), stále však v pásmu neuspokojivého výsledného klinického stavu. Dva ze zlepšených pacientů byli ze skupiny B, pouze 1 ze skupiny C.

Ve skupině hodnocené 6 měsíců od propuštění došlo ve skupině C k úmrtí dalších 6 pacientů, ve skupině B došlo k dalším 9 úmrtím pacientů. Ve skupině A zemřela pouze jedna 90letá pacientka a její smrt nebyla v přímé souvislosti s úrazem hlavy (zemřela na embolii plicnice při zlomenině krčku stehenní kosti v 5. měsíci od propuštění).

Pokud bychom vyjádřili úmrtnost v jednotlivých skupinách, dostaneme se k zajímavým výsledkům. Ve skupině A zemřelo 8% pacientů, ve skupině B 26% a ve skupině C 68% pacientů.

Při procentuelním vyjádření uspokojivého klinického stavu jsou čísla ještě o poznání horší. Zatímco ve skupině A je 82% pacientů s uspokojivým klinickým stavem, ve skupině B je to 64% a ve skupině C pouze 15%.

Celková úmrtnost pacientů v celém sledovaném souboru pacientů za 6 měsíců od propuštění byla 29 pacientů (30%).

Při rozboru pacientů s neuspokojivým výsledným klinickým stavem ve skupině A, se ve dvou případech jednalo o úmrtí spojené s velmi vysokým věkem, u zbývajících dvou pacientů se na klinickém stavu podílela kombinace faktorů, na které neměly vliv hladiny S100B proteinu v monitorovaném rozmezí. Oba jsme již komentovali výše (chronický alkoholik s opakovanou hospitalizací a pacient s pozdním rozvojem spazmů).

Z 54 pacientů ve skupině B jsme u 45 pacientů vyhodnotili hodnoty hladin S100B proteinu v 72. hodině ve vztahu k výslednému klinickému stavu. Zajímalo nás, zda pokles

hladiny S100B proteinu v 72. hodině od přijetí pod referenční hodnotu ovlivní výsledný klinický stav (tab.19,20).

Tab.19 Diferenciace pacientů dle hladiny S100B proteinu v čase 72 hodin u pacientů ve skupině B – výsledný klinický stav při propuštění (n = 45)		
Výsledný klinický stav dle KPS	Hladina S100B 72 hodin $\mu\text{g/L}$	
	< 0,2	$\geq 0,2$
Uspokojivý	10	17
Neuspokojivý	4	10
Zemřelí celkem	0	4

Tab.20 Diferenciace pacientů dle hladiny S100B proteinu v čase 72 hodin u pacientů ve skupině B – výsledný klinický stav za 6 měsíců od propuštění (n = 44)		
Výsledný klinický stav (GOS, KPS)	Hladina S100B 72 hodin $\mu\text{g/L}$	
	< 0,2	$\geq 0,2$
Uspokojivý	10	17
Neuspokojivý	1	3
Zemřelí celkem	3	10

Při kontrole po 6 měsících chybí jeden pacient ve skupině s hladinou S100B proteinu pod 0,2 $\mu\text{g/l}$, který nereagoval na výzvy ke kontrole, jednalo se opět o pacienta s uspokojivým klinickým stavem při propuštění (hodnota GOS 5, KPS 100).

U pacientů ze skupiny s hodnotou S100B proteinu v čase 72 hodin pod 0,2 $\mu\text{g/l}$ byli 4 pacienti (8%) při propuštění ve stavu neuspokojivého klinického stavu, žádný z nich nezemřel, po 6 měsících byl jeden pacient hodnocen jako neuspokojivý klinický stav a 3 pacienti zemřeli. Ve 2 případech šlo polymorbidní pacienty ve věku nad 75 let, v jednom případě jednalo o chronického alkoholika a epileptika, který byl od propuštění opakovaně znovu hospitalizován na našem oddělení pro nově vzniklé nitrolebeční krvácení (1x akutní epidurální a 1x subdurální hematoma). V posledním případě to byl pacient, který přežil v neuspokojivém klinickém stavu přijat v kómatu (GCS 3), hladiny do 24 hodin měly stoupající tendenci (0,52-0,57-0,6-0,74) a 72. hodině nebyl S100B protein detekován. Nelze vyloučit, že došlo k odběrové chybě či chybnému zpracování vzorku. Tyto pacienty nelze proto považovat za falešně negativní, neboť jejich špatný výsledný klinický stav ve třech případech nesouvisel přímo s poškozením CNS.

Ve skupině pacientů s hodnotami S100B v čase 72 h nad 0,2 $\mu\text{g/l}$ nedošlo ke zlepšení pacienta na uspokojivý klinický stav, u dvou pacientů v původně vegetativním stavu došlo ke zlepšení na KPS 60 resp. 70, stále však v pásmu neuspokojivého výsledného klinického stavu,

ale z 10 pacientů v neuspokojivém klinickém stavu při propuštění jich 7 (70%) zemřelo do 6 měsíců od propuštění.

4.3.5 Diskuze

Využití S100B proteinu jako markeru rozsahu poškození CNS traumatem a jeho schopnost predikce výsledného klinického stavu vychází z předpokladu uvolnění tohoto markeru z poškozené nervové tkáně. Řada autorů považuje S100B protein za jednoznačně velmi přínosný marker v hodnocení pacientů s poraněním CNS, je přitom zdůrazňována jeho negativně prediktivní hodnota a zároveň velmi dobrá korelace s tíží iniciálního poranění, výsledným klinickým stavem pacientů a kvalitou života po traumatu CNS [1,2,3,4,5,31,34,37,38,39,40,43,44,45,46,47,48,49,50,52,53]. Samozřejmě existují i práce, které tento přínos popírají [55,56] Někteří autoři využívají monitorace S100B proteinu jako predikčního markeru akutního zhoršení klinického stavu u pacientů, kde je omezeno hodnocení klinického stavu např. vlivem tlumících látek [37,48,59]. Na interpretaci hladin může mít vliv i krátký poločas S100B proteinu a jeho přirozená clearance (90 min.), zejména při delším časovém odstupu od úrazu [21,35]. Poněkud rozdílnou dynamiku má vývoj hladin S100B u dětí [57,58].

Přesto lze konstatovat, že většina studií potvrzuje význam tohoto markeru při hodnocení pacientů s poraněním CNS. V některých případech autoři dokonce potvrzují rychlejší reakci hladiny S100B proteinu při zhoršení stavu pacientů než je např. změna CT nálezu [1,59]. Undén a kol. ve své práci publikovali, že ke zvýšení hladiny S100B proteinu dochází až v den komplikace a následující den, nikoli den před rozvojem komplikace, takže konstatovali, že S100B protein je jako marker predikující rozvoj sekundárního poškození nevhodný [37].

Je samozřejmé, že tento marker nemůže nahradit klinické sledování a komplexní monitoraci pacienta, zdá se však, že může být velmi prospěšný právě ve stavech, kdy je klinický obraz nehodnotitelný vlivem jiných okolností než je poškození CNS a zároveň i dobrým markerem umožňujícím odhad výsledku naší léčby [38].

V literatuře jsme se nesetkali s hodnocením S100B proteinu v korelaci k všeobecně používaným skórovacím protokolům. Proto jednou z částí naší práce bylo zhodnocení této korelace jak ve vztahu hladin S100B proteinu k jednotlivým protokolům, tak i korelace hladin S100B proteinu a protokolů ve vztahu k výslednému klinickému stavu. Naše výsledky

ukazují, že při hodnocení výsledného klinického stavu ve srovnání hodnoty S100B proteinu vůči skórovacím systémům při přijetí (TRISS, ISS, APACHE, GCS), mají tyto protokoly vyšší korelaci, kromě GCS. U GCS to lze vysvětlit relativně jednoduchým zhodnocením stavu CNS, tedy stejného cílového orgánového systému, který je i zdrojem S100B proteinu. Naopak ostatní skórovací systémy poskytují komplexnější odhad klinického stavu pacienta (nezohledňují pouze poranění CNS, ale i funkce orgánových systémů, věk, tíži poranění ostatních orgánových systémů), proto jsou vůči prognóze pacienta relativně přesnější. Na druhé straně jejich stanovení časově i erudičně náročné, vyžaduje určitou zkušenost, softwarové vybavení, neříká rovněž nic specifického k aktuálním změnám poškození CNS a nehodí se k monitoraci vývoje poškození CNS, zejména u pacientů s farmakosedací. Pokud provedeme multivariační analýzu, zařadí se při hodnocení korelací S100B protein na druhé místo za TRISS.

Při hodnocení iniciální hladiny S100B proteinu jsme sice potvrdili vysokou negativní predikční hodnotu sledovaného markeru (přestože poněkud nižší než literární údaje), ale bohužel se nesplnili naše požadavky ve smyslu jednoznačného vyloučení či potvrzení mozkové léze. Zejména u starých lidí a chronických alkoholiků je třeba být při interpretaci negativních hodnot opatrný a vždy jej vztahovat na klinický nález. U těchto skupin pacientů nesouhlasíme se závěry zejména německých autorů. Dále je nutno si uvědomit, že negativní iniciální hladina sice s velmi vysokou pravděpodobností vylučuje trauma CNS, na druhé straně pozitivní nález iniciální hladiny S100B proteinu nemusí znamenat poškození CNS, zejména při sdruženém poranění. Müller a kol. ve své práci konstatují, že v souboru 205 pacientů s pozitivní hladinou S100B proteinu mělo 141 pacientů negativní CT nález [26]. S jejich závěrem, že sérová hladina S100B proteinu nemůže nahradit klinické vyšetření a použití CT vyšetření v diagnostice poranění mozku, ale může podpořit výběr pacientů k provedení CT vyšetření, se plně ztotožňujeme.

Rovněž se nám nepodařilo u izolovaných poranění hlavy prokázat jednoznačnou mezní hodnotu pro smrt pacienta. Náš původní předpoklad, že výše hladiny nám umožní selektovat pacienty s jednoznačně infaustní prognózou, se nepodařilo potvrdit. Zjistili jsme, že vysoká iniciální hladina S100B proteinu je sice nepříznivým faktorem, ale nelze ji použít k predikci smrti.

V naší studii jsme se pokusili rovněž zhodnotit význam ne pouze jednoho náběru při přijetí, ale i dynamického monitorování v prvních hodinách od úrazu. Zjistili jsme, že pro určení výsledného klinického stavu má rozhodující vliv ne iniciální hladina, ale hladina S100B proteinu v čase 24 hod. Tato hladina má velmi dobrou korelaci s výsledným klinickým

stavem a umožňuje další selekci, kdy pro skupiny pacientů nad a pod mezní hodnotou můžeme s velkou pravděpodobností předpovědět výsledný klinický stav. Toto naše zjištění, které jsme publikovali formou abstraktů před 5 lety, loni potvrdily i práce Wiesmanna a Murrilo-Cabezase [39,46]. Pro skupinu pacientů, kteří jsou v rozmezí mezních hodnot, pak má význam stanovit hladinu S100B proteinu v čase 72 hodin od přijetí. Hodnota S100B proteinu nad 1,17 µg/l ve 24 hodině, která je s vysokou pravděpodobností spojena s nepříznivým výsledným klinickým stavem, může mít velký význam v situacích, kdy rozhodujeme o intenzitě léčby u pacientů, kde se klinický stav vyvíjí nepříznivě a kde zvažujeme přechod na nižší úroveň péče nebo přechod na bazální léčbu.

Náběry v čase 6. a 12. hodin nás informují o aktuálním stavu CNS a reakci CNS na léčbu, jejich vazba na výsledný klinický stav je nižší než u ostatních sledovaných hladin. V čase 6 hodin v našem souboru hladina stoupala pouze u pacientů s infaustní prognózou, kde jsme léčebně nezasáhli. V případě, že byl náš iniciální léčebný postup úspěšný, měla by být tendence k poklesu hladin S100B proteinu k referenční hodnotě. Zhoršení aktuálního stavu CNS se projeví vzestupem hladiny S100B proteinu. V našem souboru došlo například k vzestupu hodnot S100B proteinu v čase 72 hodin u nemocné s traumatickým SAK a rozvojem spazmů dle TCD. Z našeho souboru vyplynulo, že velmi problematická je interpretace výsledků u velmi vysokých věkových skupin pacientů, kde bývá výrazná atrofie mozku a rovněž u chronických alkoholiků, kde se zřejmě jedná o kombinaci atrofie mozku a zhoršené funkce jater při naopak velmi dobré funkci ledvin. Iniciální nízké hladiny rovněž nevylučují možnosti sekundárního zhoršení zejména u pacientů s traumatickým SAK a rizikem pozdních vasospazmů. Domníváme se, že na základě našich výsledků můžeme konstatovat, že největší potenciál ke zlepšení péče vidíme ve skupině, kterou jsme pracovně označili jako skupinu B. U této skupiny se nedá jednoznačně odhadnout její směřování a dle našeho názoru zejména skupina pacientů s hodnotou KPS 60-70 při propuštění má potenciál ke zlepšování pokud by po akutní léčbě následovala kvalitní neurorehabilitační péče, která bohužel v této zemi zcela chybí.

Při hodnocení kvality života dotazníkovou metodou jsme narazili na tři zásadní problémy.

Prvním je vůbec hodnocení kvality života, kdy z našeho pohledu je pacient plně soběstačný, ale jeho vlastní vnímání kvality života může být velmi neuspokojivé. Druhým problémem je hodnocení pacientů starších 70, či možná spíše 60 let. Tato skupina má velmi často řadu komorbidit, které se přímo i nepřímo mohou podílet jak na průběhu onemocnění, tak i na výsledném klinickém stavu. Třetím problémem je hodnocení výsledného stavu u chronických

alkoholiků. Ze 36 pacientů přijatých do nemocnice pod vlivem alkoholu jsme prokázali chronický alkoholismus u 12 z nich, 4 chroničtí alkoholici měli zároveň dekompenzovanou epilepsii s opakovanými pády a hospitalizacemi v anamnéze. Jeden z chronických alkoholiků (při přijetí 3,6‰ alkoholu) byl po zařazení do studie, kdy byl operován pro akutní epidurální hematom a impresi kosti a byl propuštěn ve výborném klinickém stavu (GOS 5, KPS 100), znovu hospitalizován do 6 měsíců od propuštění na našem pracovišti ještě dvakrát (hladiny alkoholu měli stoupající tendenci 3,9‰ resp. 4,2‰) a byl i dvakrát operován (evakuace epidurálního resp. subdurálního hematomu). V průběhu poslední hospitalizace, kdy byl přijat v komatu, tento pacient zemřel. Podobně byl do studie zařazen i další alkoholik s alkoholem dekompenzovanou epilepsií a i tento pacient byl propuštěn v uspokojivém klinickém stavu, ale do hodnocení za 6 měsíců byl ještě dvakrát hospitalizován pro pády v opilosti, jedenkrát na spádovém chirurgickém pracovišti, jedenkrát na našem pracovišti a jeho výsledný klinický stav po 6 měsících byl opět neuspokojivý.

Naše forma dotazníku, který jsme použili, je příliš obecná a nedokáže jednoznačně rozlišit snížení kvality života z důvodu chronických potíží nebo z důvodu úrazu CNS. Možná je i z naší strany špatně provedená erudice pacientů. Nicméně se nám nepodařilo použitými statistickými metodami prokázat statisticky významnou hladinu S100B proteinu, která je spojená se zhoršenou, subjektivně vnímanou kvalitou života.

4.3.6 Závěr

V našem souboru pacientů jsme prokázali význam dynamického monitorování S100B proteinu u pacientů s izolovaným poraněním hlavy. Prokázali jsme statisticky významný vztah mezi hodnotami hladin S100B proteinu a jednotlivými skórovacími protokoly při přijetí i statisticky významnou korelaci ve vztahu k výslednému klinickému stavu.

Prokázali jsme jednoznačnou souvislost mezi absolutními hodnotami hladin S100B proteinu ve všech sledovaných časech s výsledným klinickým stavem. Při sledování dynamiky markeru je velká variabilita hodnot v čase 6 a 12 hodin. Tato variabilita souvisí i s odstupem náběru od operace či s rozhodnutím o konzervativním postupu léčby resp. nezačínáním léčby u infaustních stavů. K razantnímu poklesu v prvních 6 až 12 hodinách po přijetí dochází u všech pacientů, kteří jsou léčeni, proto sledování změn hladin S100B proteinu v časech 6 a 12 hodin nemá význam pro odhad výsledného klinického stavu pacientů. Může nám však poskytnout informace o úspěšnosti léčby. Pokud došlo k normalizaci hladin S100B proteinu do 24 hodin od přijetí, měli pacienti uspokojivý klinický stav prakticky ve všech případech. U pacientů, kteří měli ve 24 hodinách hladinu S100B

proteinu nad referenční hodnotou a došlo k poklesu pod tuto hodnotu v čase 72 hodin od přijetí, byl výsledný klinický stav rovněž příznivý. Pacienti s dlouhodobě přetrvávajícími hodnotami nad normou měli výrazně horší výsledný klinický stav. Obecně platí, že čím je vyšší hodnota S100B proteinu v průběhu monitorace, tím je vyšší riziko úmrtí pacienta. V praxi lze doporučit sledování hodnot S100B proteinu při přijetí a 24 hodin od přijetí, negativní hodnoty predikují uspokojivý výsledný klinický stav pacienta, v případě přetrvávání hladiny S100B proteinu v čase 24 hodin nad referenční hodnotou pak doporučujeme sledování i v čase 72 hodin od přijetí.

Monitorace hladin S100B proteinu v průběhu prvních 72 hodin má význam i při monitoraci aktuálních změn stavu CNS a hodnocení reakce CNS na léčbu. Monitorace hladin S100B proteinu by měla být prováděna především u pacientů s omezenou možností objektivního klinického sledování neurologického nálezu (farmakosedace, relaxace, řízená ventilace).

Je však nutno zdůraznit, že monitorace hladin S100B proteinu a hodnocení vývoje těchto hladin musí být součástí komplexního hodnocení pacienta, nelze akceptovat myšlenku nezahajování, odnímání či snižování intenzity léčby pouze na základě hodnocení hodnot S100B proteinu. V klinické praxi jsme rovněž ověřili, že je nezbytná zkušenost a trvalá praxe s hodnocením tohoto proteinu.

4.3.7 Doporučený postup

Na základě zpracovaných analýz můžeme vyslovit doporučený postup sledování hladin S100B proteinu u nemocných s izolovaným poraněním hlavy. Doporučujeme stanovit hladinu co nejdříve při přijetí na oddělení neodkladných příjmů. Z hlediska hodnocení prvního vzorku je důležitý i údaj mezi dobou úrazu a náběrem vzorku vzhledem ke krátkému poločasu S100B proteinu.

Doporučujeme provedení náběrů S100B proteinu při přijetí, další náběr potom za 24 hodin od přijetí. Pokud je hodnota S100B proteinu nad referenční hodnotou pak je nutno provést náběr za 72 hod. od přijetí.

Tento postup se nám jeví jako nejefektivnější a ekonomicky nejvýhodnější.

5. Pacienti se sdruženým poraněním

5.1 Soubor pacientů

Do skupiny bylo zařazeno 104 pacientů, z toho 32 ženy (31%) a 72 mužů (69%). Průměrný věk ve skupině pacientů se sdruženým poraněním byl 42,3 roku, SD 18,61, rozmezí 18 – 82 let.

S ohledem na typ sdruženého poranění ukazuje tabulka 4. typy sdružených poranění, kdy nejčastější kombinací bylo poranění hlavy, hrudníku a pánve či dlouhých kostí, nejméně častou kombinací bylo poranění hlavy a břicha. 44 pacientů mělo poranění více než dvou orgánových systémů. Poranění pánve jsme řadili do skupiny poranění končetin. Kombinace poranění hlavy a páteře bylo pouze u dvou pacientů spojené s klinickým obrazem transverzální léze míšni, v ostatních případech byl nález na míše intaktní. Do skupiny sdružených poranění byli tito pacienti zařazeni z důvodu poškození velkého množství kostní masy, což se ukázalo jako možný zdroj necerebrálního S100B proteinu. V souladu s literárními údaji jsme zjistili, že na iniciální hladině S100B proteinu se u pacientů se sdruženými poraněními výraznou měrou podílí hodnota S100B proteinu necerebrálního původu [29,30,31,33,34]. Při těžkém sdruženém poranění dochází k rozsáhlým zhmožděninám svalů, plicní a tukové tkáně, časté jsou zlomeniny dlouhých kostí a pánve s uvolněním S100B proteinu z kostní dřevě, některé práce zvažují i podíl tkáňové hypoperfúze na zdroji S100B proteinu, protože byla zjištěna korelace mezi hladinou S100B proteinu a hladinou laktátu a pH [30]. Naše poznatky nás opravňují k tvrzení, že iniciální hladina S100B proteinu u pacientů s polytraumatem je nehodnotitelná z hlediska hodnocení rozsahu poškození CNS a výsledného klinického stavu pacienta. Domníváme se, že výpovědní hodnotu S100B proteinu lze hodnotit po úplné stabilizaci pacienta včetně provedení neodkladných operačních výkonů (osteosyntézy, thorako či laparotomie, hrudní drenáž, kraniotomie). Na pracovišti se statutem traumacentra se domníváme, že tato stabilizace by měla být provedena maximálně do 12 hodin od přijetí pacienta. Po této době již lze hodnotu hladiny S100B proteinu považovat za hodnotu vypovídající o stavu CNS samozřejmě s ohledem na přirozenou eliminaci resp. clearance S100B proteinu, neboť extracerebrální zdroje jsou rychle eliminovány [31,34].

Pozitivní hladinu alkoholu v krvi mělo v této skupině 12 pacientů (11,5%), z toho pouze 2 ženy (1,9%).

Tab.21 Kombinace poranění u pacientů se sdruženým poraněním	
Kombinace poranění	Počet pacientů
Hlava + hrudník + břicho	11 (10%)
Hlava + hrudník + břicho + končetiny	5 (5%)
Hlava + hrudník + končetiny	28 (27%)
Hlava + hrudník	29 (28%)
Hlava + břicho	2 (2%)
Hlava + končetiny vč.pánve	16 (15%)
Hlava + páteř	13 (12%)

Rovněž ve skupině sdružených poranění jsme nemocné rozdělili podle typu poranění CNS.

Z hlediska poranění CNS bylo jako lehké poranění mozku hodnoceno 55 nemocných (53%), jako střední poranění 11 nemocných (10,5%) a jako těžké poranění mozku 38 nemocných (36,5%). Negativní nález na iniciálním CT mozku mělo 54 pacientů (52%).

V této skupině pacientů pouze tři pacienti (2,9%) měli negativní vstupní hladinu S100B proteinu, z toho dva pacienti měli zároveň negativní nález na CT mozku (GCS při přijetí 15) a jeden měl na CT nález traumatického SAK a otoku mozku (GCS při přijetí 4). Všichni tři pacienti měli uspokojivý výsledný klinický stav při propuštění i po 6 měsících od propuštění.

Tab.22 Rozdělení pacientů se sdruženým poraněním dle tíže postižení CNS	
Hodnota GCS při přijetí	Počet pacientů
13-15	55 (53%)
9-12	11 (10,5%)
3-8	38 (36,5%)

Z tabulky vyplývá, že většina nemocných se sdruženým poraněním utrpěla pouze lehké poranění hlavy z toho 41 pacient (39,4%) měl vstupní GCS 15. Pokud však poranění CNS bylo hodnoceno jinak, převahu mělo těžké poranění mozku. Nejčastější diagnózou poškození CNS v této skupině byla mozková komoce, druhou nejčastější diagnózou pak kontuze a její kombinace s jinými typy poranění CNS.

V této skupině bylo neodkladně operováno 69 pacientů (66%), z tohoto počtu 20 pacientů (19%) podstoupilo neurochirurgický výkon. V 6 případech (5,8%) byla provedena osteoklastická dekompresivní kraniektomie, v 6 případech (5,8%) evakuace nitrolebeční expanze a v 8 případech (7,7%) bylo zavedeno pouze čidlo k monitoraci nitrolebního tlaku. Z 58 pacientů operovaných pro ostatní nálezy byla ve 28 případech (27%) provedena stabilizace zlomenin, v 10 případech (9,6%) hrudní drenáž, v 6 případech (5,8%) byla

provedena kombinace thorako a laparotomie, v 6 případech (5,8%) kombinace thorakotomie a osteosyntézy, v 5 případech (4,8%) thorakotomie, a ve třech případech (2,9%) laparotomie. Dalších 24 pacientů bylo operováno odloženě, u 23 pacientů byla indikována osteosyntéza pánve nebo dlouhé kosti, v jednom případě se jednalo o laparotomii pro dvoudobou rupturu sleziny.

V této skupině byl S100B protein stanoven u 104 pacientů. Po 6 hodinách bylo hodnoceno 90 osob (86,5%), po 12 hodinách bylo hodnoceno 87 osob (83,67%), po 24 hodinách 83 (80%) osob a po 72 hodinách 67 osob (65%). V této skupině během sledování zemřelo 8 nemocných (7,7%).

Tab.23 Rozdělení pacientů se sdruženým poraněním dle diagnózy poranění CNS	
Diagnóza	Počet pacientů
Komoce	46 (44%)
Komoce+ frontobazální poranění	8 (7,7%)
Kontuze	12 (11,5%)
Kontuze + frontobazální poranění	6 (5,9%)
Kontuze + epidurální hematom	1 (1%)
Kontuze + subdurální hematom	6 (5,9%)
Kontuze+subdurální+epidurální hematom	3 (2,9%)
Kontuze + traumatické SAK	3 (2,9%)
Difúzní axonální poranění	5 (4,8%)
Akutní epidurální hematom	4 (3,9%)
Akutní subdurální hematom	7 (6,7%)
Traumatické SAK	3 (2,9%)

U nemocných jsme stejně jako u pacientů s izolovaným poraněním hlavy hodnotili rovněž výsledný klinický stav pomocí GOS a KPS opět při propuštění a za 6 měsíců od propuštění. U pacientů se sdruženými poraněními jsme zjistili, že u těchto pacientů se hodnocení pomocí GOS a KPS více liší, zejména v hraniční skupině pacientů tzn. GOS 3-4 a KPS 70-80. Při hodnocení pomocí KPS bylo více pacientů hodnoceno v pásmu neuspokojivého klinického stavu. Při kontrole po 6 měsících popřípadě poštou obdrželi pacienti opět 6 škálový dotazník kvality života (QoL). Celkem 19 pacientů (18%) zemřelo do 6 měsíců od úrazu, 9 nemocných se sice dostavilo ke kontrole po 6 měsících, ale nevyplnilo dotazník a 8 pacientů (7,7%) je bez kontaktu od propuštění. Dotazník kvality života QoL vyplnilo a odevzdalo 69 pacientů (66%). Výsledný klinický stav pacientů se sdruženým poraněním je často ovlivněn poraněním ostatních orgánů, zejména končetin a hrudníku, což bylo patrné zejména při hodnocení výsledného klinického stavu na neurochirurgické

ambulanci a srovnání výsledného klinického stavu s dotazníkem QoL. 30 pacientů (43,5%) hodnotilo svoji kvalitu života jako velmi dobrou, 24 pacientů (35%) jako dobrou a 15 (21,5%) hodnotilo svoji kvalitu života jako špatnou.

Tab. 24 Výsledný klinický stav pacientů se sdruženým poraněním při propuštění			
Glasgow Outcome Scale		Karnofsky Performance Scale	
Hodnota GOS	Počet pacientů	Hodnota KPS	Počet pacientů
4-5	68	80-100	64
2-3	19	10-70	23
1	17	0	17

Tab.25 Výsledný klinický stav pacientů se sdruženým poraněním za 6 měsíců od propuštění			
Glasgow Outcome Scale		Karnofsky Performance Scale	
Hodnota GOS	Počet pacientů	Hodnota KPS	Počet pacientů
4-5	76	80-100	74
2-3	6	10-70	8
1	20	0	20

V této skupině byli jako vegetativní koma hodnoceni 4 pacienti (3,8%) při propuštění, 3 zemřeli do 6 měsíců od propuštění, jeden pacient se mírně zlepšil na GOS 3 resp. KPS 70, stále však v pásmu neuspokojivého klinického stavu.

I v této skupině pacientů došlo k nejvýraznějšímu posunu u pacientů ve skupině GOS 2-3, v období do 6 měsíců od propuštění zemřeli pouze dva pacienti, ostatní se zlepšili na uspokojivý klinický stav. Počty ve skupině po 6 měsících jsou nižší o 2 pacienty, kteří se nedostavili k plánovaným kontrolám ani po opakované výzvě. Jejich klinický stav při propuštění byl hodnocen jako uspokojivý GOS 5 resp. KPS100.

5.2 Hodnocení pacientů dle iniciální hodnoty S100B proteinu

Stejně jako v případě izolovaného poranění hlavy, i u skupiny pacientů se sdruženým poraněním hlavy jsme se rozhodli hodnotit soubor ve vztahu k iniciální hladině S100B proteinu. Přestože jsme předpokládali, že vysoká iniciální hodnota S100B proteinu je s vysokou pravděpodobností daná i extracerebrálním zdrojem S100B proteinu. V tomto případě jsme soubor hodnotili ve vztahu přežil nebo zemřel.

5.2.1 Výsledky

Do souboru bylo zahrnuto 104 pacientů. V tomto souboru přežilo do propuštění z hospitalizace 87 pacientů, 17 pacientů zemřelo. Z počtu pacientů, kteří přežili do propuštění z hospitalizace, bylo 68 pacientů hodnoceno při propuštění jako pacienti, kteří přežili v uspokojivém klinickém stavu (KPS 80-90) a u 19 pacientů bylo hodnoceno přežití jako neuspokojivý klinický stav. 4 pacienti pak přežili ve vegetativním stavu.

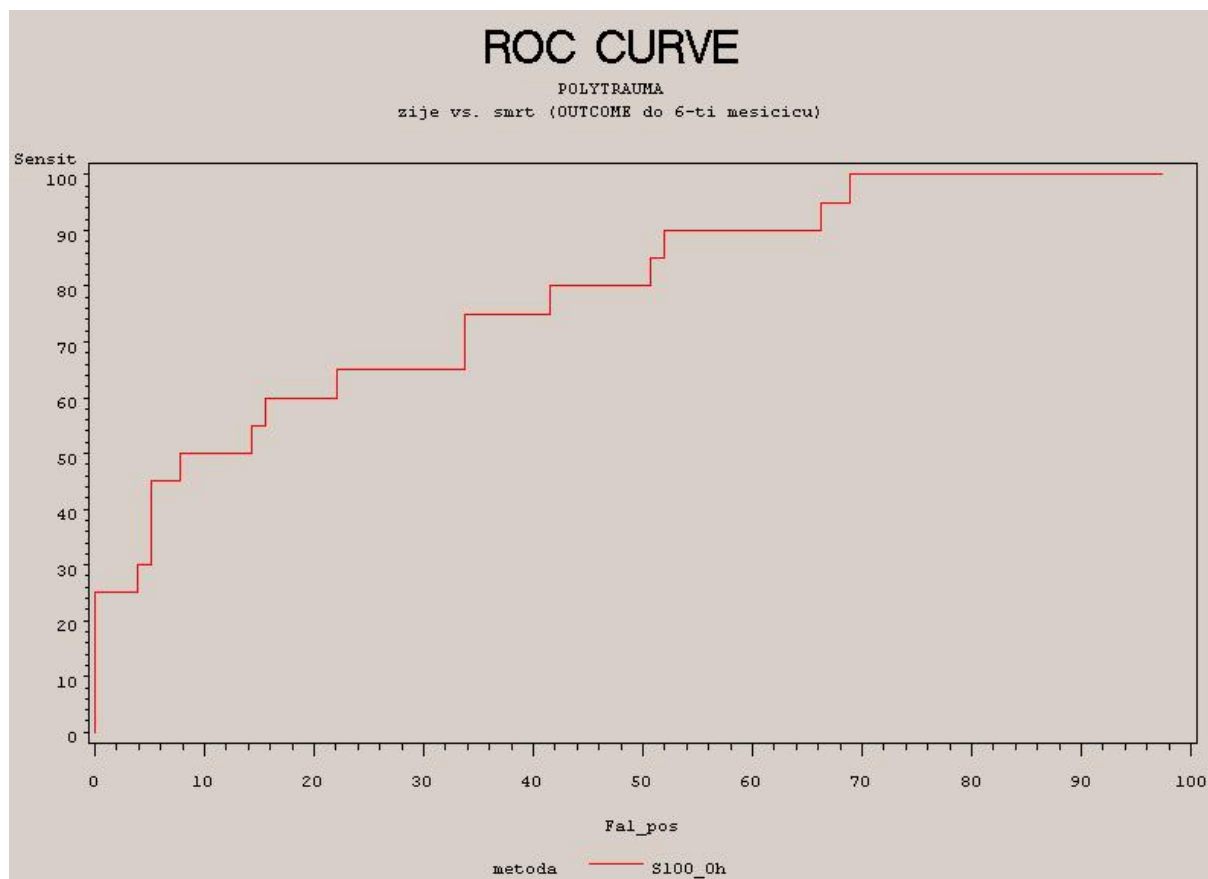
Při hodnocení po 6 měsících od propuštění jsme hodnotili 102 pacientů, 2 pacienti nereagovali na opakované výzvy ke kontrole. Stejně jako u izolovaných poranění CNS, i v tomto souboru jsme dále hodnotili pouze 102 pacientů, pouze počet zemřelých jsme vztahovali k původnímu počtu pacientů zařazených do souboru. Celkem v souboru zemřelo 20 pacientů (19%). Z 82 pacientů hodnocených za 6 měsíců od propuštění bylo 74 pacientů hodnoceno jako uspokojivý klinický stav a 8 pacientů jako neuspokojivý klinický stav. Žádný pacient nebyl po 6 měsících hodnocen jako vegetativní koma, z původních 4 pacientů 3 zemřeli a jeden se zlepšil v pásmu neuspokojivého výsledného klinického stavu.

Základní statistická deskripce byla pro skupinu pacientů, kteří zemřeli a kteří přežili je uvedena v tabulce 25.

Tab. 25 Základní statistická deskripce pacientů – stav za 6 měsíců od propuštění					
Skupina	n =	Průměr	Minimum	medián	Maximum
Žije	82	3,715	0,150	2,140	16,600
Zemřel	20	11,690	1,200	9,245	30,000

Pomocí statistického hodnocení neparametrická ANOVA jsme prokázali statisticky významný rozdíl v iničiální hladině S100B proteinu mezi skupinou pacientů, kteří zemřeli a kteří přežili ($p < 0,0002$).

I zde jsme specifitu a senzitivitu hodnotili pomocí ROC křivky. Výsledek hodnocení se shoduje s hodnocením u pacientů s izolovaným poraněním hlavy. Křivky se neliší ani v hodnotě AUC, ani v poměru specifity a senzitivity. Rozdíl je pouze v hladině markeru, který vyplývá z principu extracerebrálních zdrojů S100B proteinu u nemocných se sdruženým poraněním.



V další analýze pomocí chi-square testu, odds ratio testu a kontingenční tabulky jsme opět hledali mezní hodnoty pro přežití resp. pro smrt pacienta dle iniciální hladiny S100B proteinu. Při tomto hodnocení jsme zjistili, že první statisticky významnou hladinou je hladina S100B proteinu 0,88 $\mu\text{g/l}$, kde je v našem souboru 100% pravděpodobnost pro přežití ($p < 0,0132$). Odds ratio nelze vzhledem ke 100% přežití hodnotit. Při hodnotě 1,99 $\mu\text{g/l}$ je 92,5% pravděpodobnost přežití, ale riziko, že pacient nepřežije pokud bude mít vyšší hladinu S100B proteinu je 5xvyšší (odds ratio 5,2417, $p < 0,0075$).

5.2.2 Diskuze

Stejně jako ve skupině s izolovaným poraněním hlavy i u pacientů se sdruženým poraněním hlavy jsme prokázali statisticky významný rozdíl mezi iniciální hladinou S100B proteinu mezi skupinami pacientů, kteří přežili a kteří zemřeli ($p < 0,0002$). Stejně jako u skupiny pacientů s izolovaným poraněním hlavy však nelze z iniciální hladiny S100B proteinu určit hladinu S100B proteinu, při které dojde k úmrtí pacienta. Opět lze určit pouze hladinu, která je spojena s vysokou pravděpodobností s přežitím pacienta. Tato hladina je signifikantně vyšší než u pacientů s izolovaným poraněním CNS, což je dle našich zkušeností

dáno extracerebrálními zdroji S100B proteinu zejména při kombinaci poranění plic a pánve. Tato naše hypotéza neměla v literatuře jednoznačnou oporu, některé publikované studie, které potvrzovaly extracerebrální zdroje S100B proteinu, považovali tyto zdroje za závažné pro využití S100B proteinu jako prognostického či screeningového markeru [5,29,30], jiné naopak konstatovaly dobrou korelaci hladiny S100B proteinu s výsledným klinickým stavem i u pacientů s polytraumatem [31]. Naše zkušenosti odpovídají práci finských a řeckých autorů [34,60], že iniciální hladina je ovlivněna extracerebrálními zdroji, nicméně podíl těchto zdrojů na hladině S100B proteinu rychle klesá. Extracerebrálním zdrojem může být zhmožděná svalová a tuková tkáň, kostní dřeň, plicní parenchym, ale i tkáňová hypoperfúze při šokovém stavu [30].

Proto jsme vytvořili dvě skupiny pacientů se sdruženými poraněními, kde v první skupině byli pacienti, u kterých jsme vyloučili těžkou lézi CNS, měli při přijetí pouze známky komoce a měli negativní CT nález. Do druhé skupiny jsme zařadili pacienty se středně těžkým a těžkým poraněním CNS a pozitivním nálezem na CT mozku. U všech pacientů v tomto podsouboru byla hladina S100B proteinu monitorována v intervalech 0, 6, 12, 24, 72 hodin po přijetí.

5.2.3 Závěr

Iniciální hodnota S100B proteinu má u pacientů se sdruženým poraněním ještě nižší výpovědní hodnotu ve smyslu pravděpodobnosti smrti. Má však lepší korelaci s pravděpodobností přežití pacienta v uspokojivém výsledném klinickém stavu. Rozptyl iniciálních hladin v našem souboru je výraznější než v souboru s izolovaným poraněním hlavy, což je dáno dle našeho názoru extracerebrálními zdroji S100B proteinu.

U pacientů se sdruženým poraněním je negativní iniciální hodnota vždy spojena s uspokojivým výsledným klinickým stavem.

5.2.4 Doporučený postup

U pacientů se sdruženým poraněním je nutné vždy dynamické sledování markeru. Doporučujeme první náběr opět v nejkratším možném čase od úrazu a dále po 12, 24 a 72 hodinách.

6 Hodnocení hladin S100B proteinu u pacientů se sdruženým poraněním a pozitivním nebo negativním nálezem na CT hlavy.

6.1 Cíl

Při hodnocení tohoto podsouboru pacientů bylo cílem zjistit, zda-li se na vysoké iniciální hodnotě S100B proteinu u těchto pacientů podílí extracerebrální zdroje S100B proteinu a zda-li se vývoj hladin mezi skupinami pacientů s CT pozitivním nálezem a CT negativním nálezem mění v čase. Rozdíl v hladinách mezi skupinami by znamenal eliminaci vlivu extracerebrálních zdrojů v čase. Dále bylo cílem zjistit, zda extracerebrální zdroje mají vliv na odhad prognózy pacienta se sdruženým poraněním.

6.2 Soubor pacientů

Do souboru bylo zařazeno 66 pacientů, kde součástí polytraumatů bylo i poranění CNS. Všichni pacienti byli přijati do 6 hodin od úrazu a všichni měli provedené CT vyšetření při přijetí do nemocnice. CT negativní nález (CT0) mělo 28 pacientů, CT pozitivní nález (CT1) pak 38 pacientů.

Jako pozitivní CT nález byla hodnocena přítomnost intrakraniální léze na iniciálním CT vyšetření hlavy tzn. kontuze, subdurální či epidurální hematom, traumatické subarachnoidální krvácení, pneumocefalus, intracerebrální krvácení, zlomeniny baze lební či kalvy. Nemocní s negativním nálezem na CT vyšetření měli pozitivní anamnézu mozkové komoče, tzn. přítomnost minimálně jednoho z příznaků: amnézie na úraz, anamnéza ztráty vědomí, bolesti hlavy, nauzea, zvracení, závratě.

Hodnoty S100B proteinu jsme stanovovali z periferní krve v intervalech daných zadáním gratu při přijetí tzn. v čase 0, dále po 6, 12, 24 a 72 hodinách od přijetí.

Soubor skórovacích protokolů byl rovněž zachován. Jako uspokojivý výsledný klinický stav jsme hodnotili GOS 4-5, resp. KPS 80-100, jako neuspokojivý outcome pak GOS 1-3 resp. KPS 0-70, tzn. včetně zemřelých.

Pacienti byli rozděleni do dvou skupin na pacienty s pozitivním CT nálezem (CT1) a pacienty s negativním CT nálezem (CT0). Vzhledem k základnímu cíli studie byli pacienti dále analyzováni pouze podle CT nálezu při přijetí, skórování protokoly nebyly dále analyzovány. Analýza byla provedena porovnáním hodnot hladin S100B proteinu v jednotlivých časech u skupiny pacientů s negativním a pozitivním CT nálezem. Vzhledem k vysoké variabilitě hodnot v prvních 12 hodinách, která je dána léčebnými zákroky a

stabilizací pacienta, jsme statisticky vyhodnocovali pouze hodnoty v čase přijetí (0h), po 24 hodinách (24h) a po 72 hodinách (72h).

Za referenční hodnotu normy jsme považovali námi stanovenou hodnotu 0,2 µg/l.

Statistická analýza byla provedena pomocí SW CRAN. U kategorických proměnných byly zkoumány jejich frekvence. Vybrané statistické údaje byly zpracovány do box and whisker plot diagramů. Pro porovnání vztahů mezi proměnnými byl užit Spearmanův korelační koeficient. Pro určení mezních hodnot (hodnot cut off) zkoumaných parametrů byl užit chi-square test a Odds Ratio.

6.3 Výsledky

Prospektivně jsme sledovali 66 pacientů, 16 žen a 50 mužů. Průměrný věk byl 42,31 roky (SD 18,5074, median 39).

U všech pacientů bylo diagnostikováno poranění CNS. Negativní nález (CT0) mělo 28 pacientů, pozitivní nález (CT1) nález pak 38 pacientů.

Kombinace poranění byla u 19 pacientů kombinace hlava+hrudník, u 16 pacientů hlava+končetiny, u 16 pacientů byla kombinace hlava+hrudník+končetiny, u 5 pacientů hlava+ hrudník+břicho, u 8 pacientů kombinace hlava+hrudník+břicho+končetiny a u dvou pacientů hlava+břicho+končetiny.

Kombinace poranění	CT0 (n=28)	CT1 (n=38)
Hlava+hrudník	7	12
Hlava+ končetiny	8	8
Hlava+hrudník+končetiny	7	9
Hlava+hrudník+břicho	2	3
Hlava+hrudník+břicho+končetiny	3	5
Hlava+ břicho+končetiny	1	1

Neurochirurgickou operaci s odstraněním intrakraniální expanze podstoupilo 11 pacientů a u 3 pacientů byl monitorován pouze nitrolební tlak. Thorakotomie byla provedena u tří pacientů, hrudní drenáž u 20 pacientů, osteosyntéza u 25 pacientů neodkladně a u 7 odloženě, laparotomie byla provedena u 5 pacientů.

V první řadě jsme hodnotili průběh hodnot S100B ve skupinách a jejich vzájemné rozdíly.

V čase příjmu se hodnoty S100B proteinu mezi oběma skupinami nelišily, naopak hladina S100B proteinu ve skupině CT0 pacientů měla statisticky nesignifikantní, ale vyšší

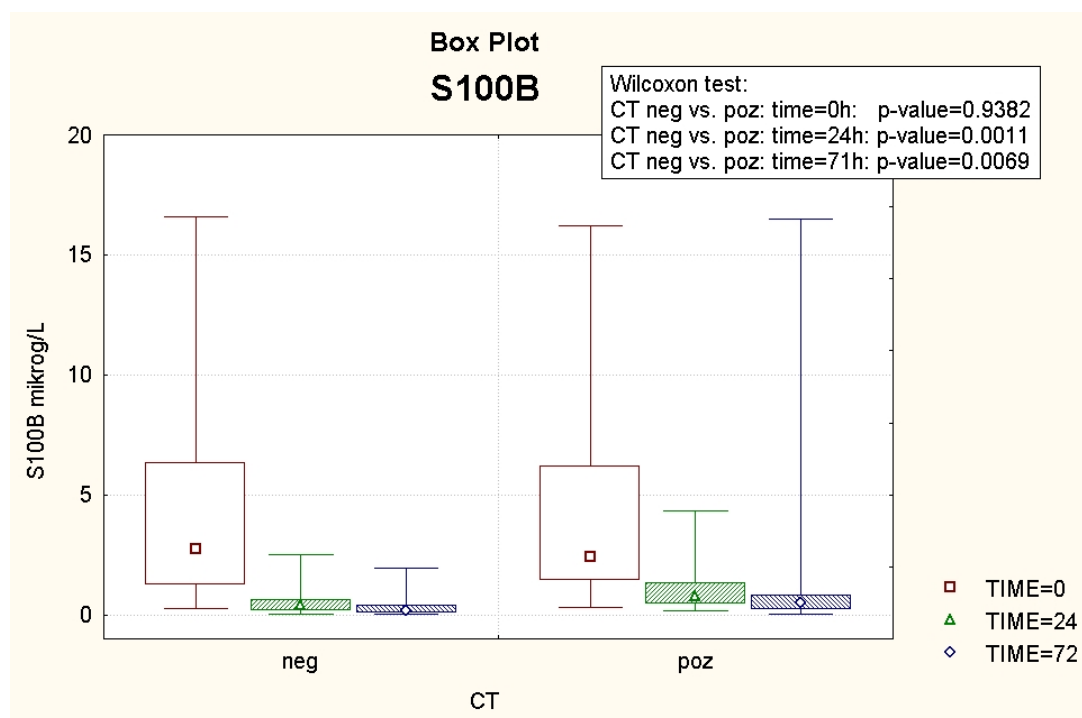
hladinu S100B při přijetí. Do 24 hodin dochází k významnému poklesu hodnot v obou skupinách, který je však rychlejší u skupiny CT negativní. Již v 24 h od přijetí dosahují pacienti CT negativní nižších hodnot než CT pozitivní ($p < 0,0011$). Rovněž v 72 hodině se hodnoty obou skupin významně liší ($p < 0,0069$).

Základní charakteristiky jsou v tabulkách 26 a 27 a rozdíl v mediánech.

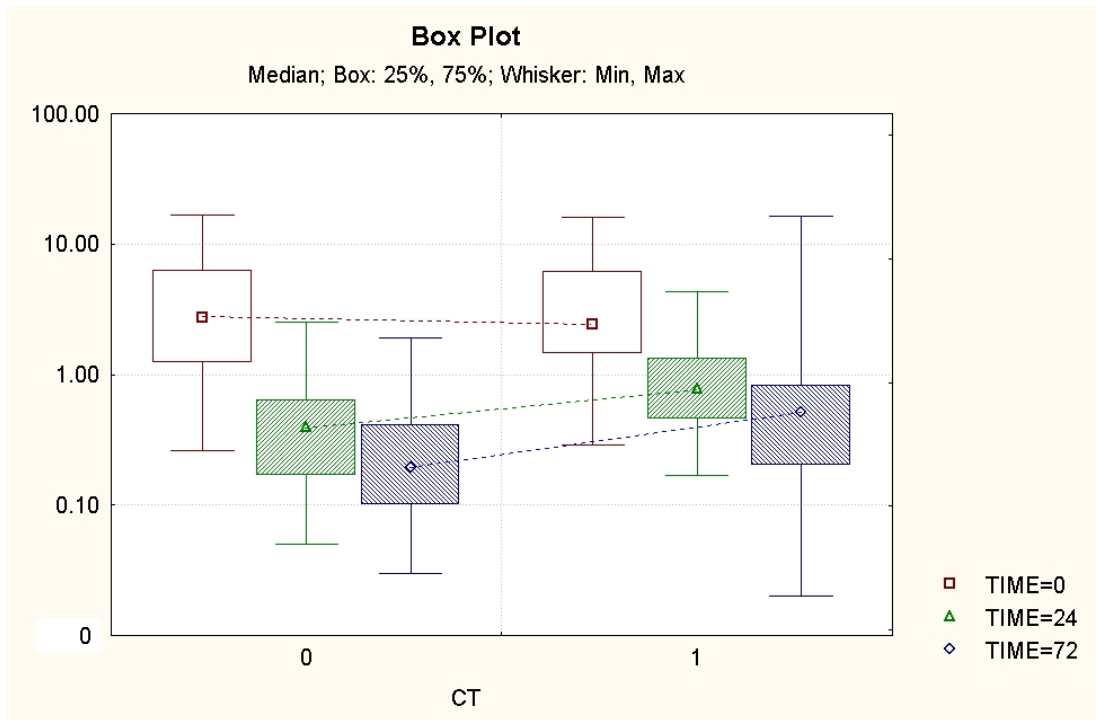
Tab. 26 Charakteristika souboru pacientů s negativním CT nálezem						
Čas náběru	Počet pac.	Průměr	SD	Minimum	Medián	Maximum
Čas 0	28	4,574	4,6858	0,260	2,735	16,600
Čas 24	28	0,514	0,5323	0,050	0,395	2,530
Čas 72	28	0,306	0,3599	0,030	0,195	1,930

Tab. 27 Charakteristika souboru pacientů s pozitivním CT nálezem						
Čas náběru	Počet pac	Průměr	SD	Minimum	Medián	Maximum
Čas 0	38	3,981	3,9130	0,290	2,405	16,200
Čas 24	38	1,099	0,9832	0,170	0,775	4,350
Čas 72	38	1,085	2,6532	0,020	0,510	16,500

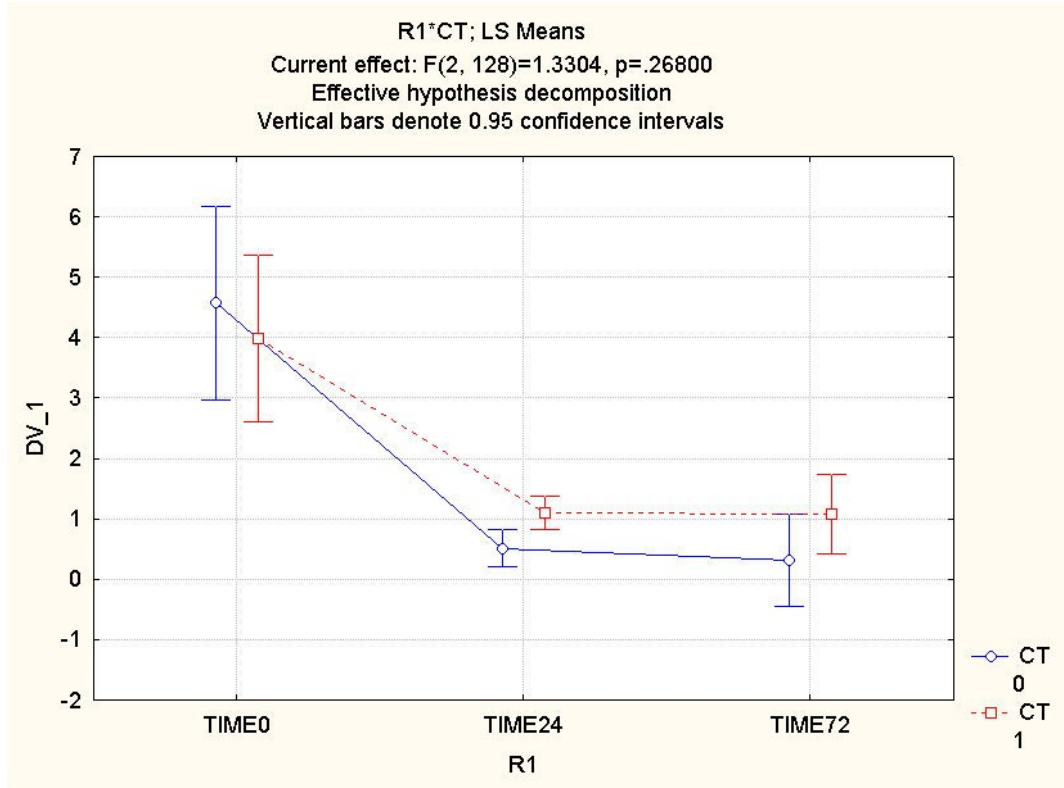
Jak je patrné z hodnot mediánů u pacientů s CT negativním nálezem dochází k rychlému poklesu hodnot. Při vyhodnocení výsledků a jejich zanesení do box plot grafu je tento rozdíl zcela zřejmý.



Graf 7 Průběh hladin S100B proteinu u pacientů s negativním (CT0) a pozitivním (CT1) nálezem



Graf 8: Rozdíly hladin S100B proteinu ve skupině pacientů CT0 a CT1



Graf 9: Vývoj hladin S100B proteinu v čase u skupiny CT0 a CT1

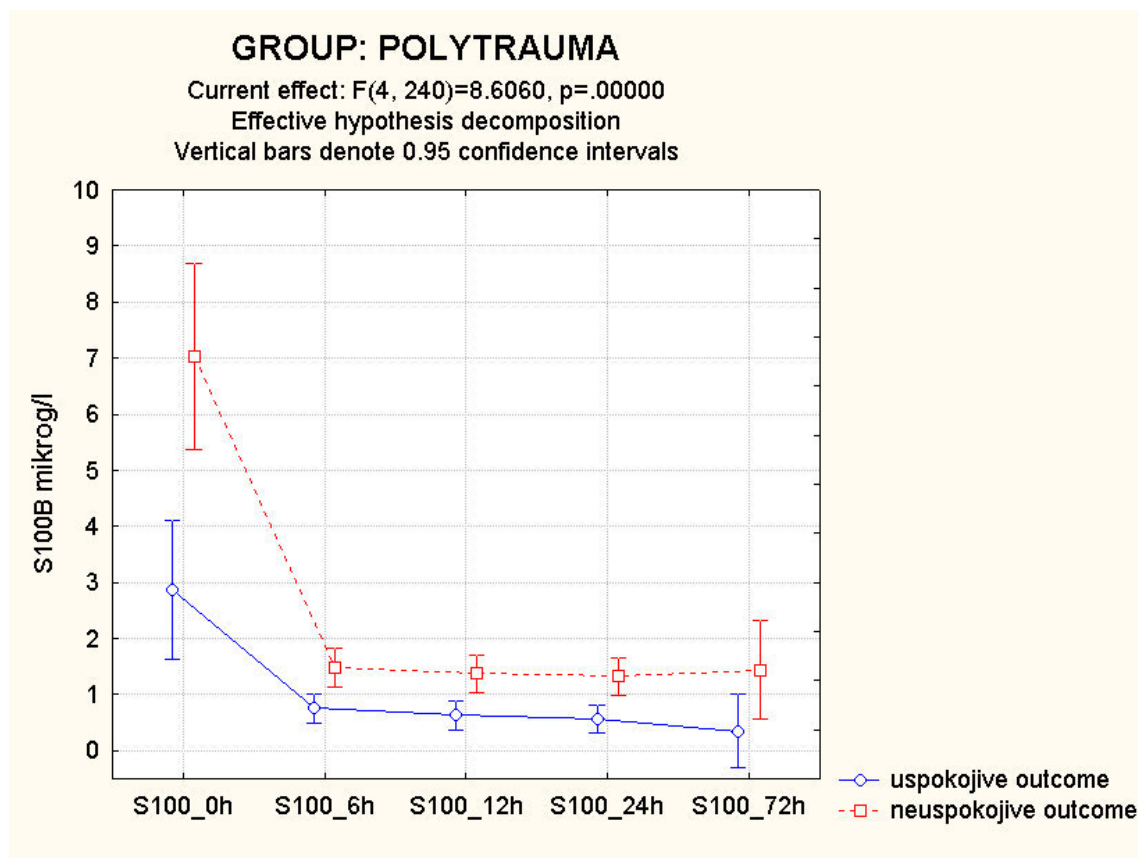
Porovnáním hodnot ve skupinách CT pozitivních nálezů (CT1) a CT negativních nálezů (CT0) jsme zjistili, že iniciální hladina S100B proteinu byla u obou skupin prakticky

totožná ($p = 0.9382$), naopak ve skupině CT negativních nálezů vyšší. U obou skupin pacientů dochází k prudkému poklesu hladin v čase 6 hodin od přijetí. V čase 24 hodin je již signifikantní rozdíl mezi hladinou S100B proteinu u pacientů CT1 a CT0 ($p = 0,0011$). Tento rozdíl se v čase 24 hodin nejsilnější, statisticky významný rozdíl však trvá i v čase 72 hodin ($p = 0,0069$). Tyto statisticky významné rozdíly svědčí pro eliminaci vlivu extracerebrálního S100B proteinu na celkové hladině tohoto markeru. Abychom tento náš závěr potvrdili, provedli jsme v další fázi vyhodnocení hladin k výslednému klinickému stavu. Vzhledem k podobnému složení obou skupin pacientů z hlediska sdružených poranění (samozřejmě s výjimkou poranění mozku) bylo toto vyhodnocení možné.

Statistickou analýzou jsme stanovili mezní hodnotu hladiny S100B protein pro dobrý výsledný klinický stav. Tuto mezní hodnotu jsme již stanovili z celého souboru pacientů, tedy pro pacienty CT1 i CT0 nálezem. Vzhledem k průběhu hladin jsme mezní hodnotu pro dobrý a špatný výsledný klinický stav stanovili dle hladin v čase 24 a 72 hodin, po znamená, že jsme použili stejné hodnocení jako v případech izolovaných poranění hlavy. Zjistili jsme, že pokud má pacient hladinu S100B proteinu v čase 24h $0,295 \mu\text{g/l}$ a méně pak s 96% pravděpodobností bude mít uspokojivý výsledný klinický stav (odds ratio =19,9333, $p = 0,0002$). Naopak hladina S100B proteinu nad $1,14 \mu\text{g/l}$ v čase 24h je spojená s 81% pravděpodobností se špatným výsledným klinickým stavem (odds ratio =15,4762, $p < 0,0001$). Mezní hodnota hladiny pro dobrý výsledný klinický stav s pravděpodobností 96% v čase 72 hodin je $0,21 \mu\text{g/l}$ (odds ratio 28,4118, $p < 0,0001$), pro špatný výsledný klinický stav s 77 % pravděpodobností je $0,62 \mu\text{g/l}$ (odds ratio 10,2778, $p < 0.0004$).

Hodnoty S100B jsme korelovali (Spearmanův pořadový korelační test) s GOS při dimisi. Zjistili jsme, že statisticky nejsilnější vazbu má S100B 24h ($r = 0,55818$, $p < 0,0001$), pouze o málo nižší pak S100B 72h ($r = 0,50877$, $p < 0,0001$).

Vzhledem k v literatuře citované výrazné negativní predilekční hodnotě jsme dále analyzovali riziko pro výsledný klinický stav při hodnotách S100B 24h a S100B 72h nad referenční hodnotou tedy nad $0,2 \mu\text{g/l}$. Zjistili jsme, že bez ohledu na CT nález hlavy při přijetí pokud nedojde k normalizaci hodnot S100B proteinu v čase 24, nebo následně v čase 72 hodin, je riziko neuspokojivého výsledného klinického stavu 23xvyšší než při normalizaci hodnot (odds ratio 23,211, $p = 0,0033$).



Graf 9: Rychlost poklesu hladin S100B proteinu ve vztahu k výslednému klinickému stavu

Na hodnotě nebo pod referenční hodnotou 0,20 µg/l v čase S100B 72h bylo 15 pacientů z 28 pacientů zařazených ve skupině CT0. Nad hodnotou 0,62 µg/l v čase S100B 72h byla pouze jedna pacientka ze skupiny CT 0 s kombinovaným poraněním hrudníku a pánve. Všichni pacienti s CT negativním nálezem při přijetí měli uspokojivý outcome po 6 měsících (GOS 4-5).

Na hodnotě nebo pod referenční hodnotou 0,20 µg/l v čase S100B 72h bylo 10 pacientů z 38 pacientů zařazených do skupiny CT 1. Nad hodnotou 0,62 µg/l v čase S100B 72h bylo 7 pacientů ze skupiny CT1 a 5 z nich zemřelo.

Celkem zemřelo v našem souboru do 6 měsíců od propuštění 9 pacientů, z toho 6 pacientů v průběhu hospitalizace a tři pacienti, kteří byli při propuštění ve vegetativním stavu. Všichni ze skupiny CT 1.

6.4.Diskuze

V literatuře bylo při hodnocení významu S100B proteinu po traumatu CNS vytýkáno, že jeho hladina může být často falešně pozitivní a to výrazně snižovalo jeho specificitu.

Někteří autoři upozorňovali na možný vliv extracerebrálního S100B proteinu, která může být dána uvolněním zejména z tukové tkáně, svalů a kostní dřeně, plicní tkáně a hypoperfundované tkáně [5,29,30,31,34]. Tento názor je v souladu s naším nálezem, kdy jsme prokázali, že vstupní hladiny S100B proteinu se u pacientů se sdruženými poraněními, kde jedna skupina má středně těžké a těžké poranění CNS a druhá pouze lehké, statisticky signifikantně neliší při přijetí k hospitalizaci. V naší skupině pacientů dokonce skupina s negativním nálezem na CT mozku měla vyšší iniciální hodnoty S100B proteinu než skupina s pozitivním nálezem. Naše zkušenosti nepotvrdily práci brazilských autorů [31], že iniciální hladina má dobrou korelaci s výsledným klinickým stavem bez ohledu to, zda se jedná o monotrauma CNS nebo polytrauma. Řeční autoři uvádějí v souboru 46 kriticky nemocných ventilovaných pacientů, že zdrojem S100B proteinu u pacientů bez poranění CNS je tkáňová hypoperfúze, neboť zjistili korelaci hladin S100B proteinu s hladinou laktátu, pH, středního arteriálního tlaku a hladinou Hb pod 7 mg/dL [30]. Podíl tkáňové hypoperfúze nemůžeme vyloučit, většina pacientů s polytraumatem je při přijetí v šokovém stavu, spíše se však přikláníme k přímému poranění tkání. Souhlasíme s finskými a řeckými autory, že extrakraniální zdroje jsou v krátké době eliminovány [34,60] a že při dynamickém sledování hodnot je prognóza pacienta závislá na rychlosti poklesu hodnot. K statisticky signifikantnímu rozdílu dochází již za 24 hodin od přijetí, kdy hodnoty S100B proteinu jsou u skupiny s negativním CT nálezem statisticky signifikantně nižší než ve skupině s pozitivním nálezem. Soudíme, že v této době dochází k eliminaci extracerebrálních zdrojů S100B proteinu. Pokud vyšší hodnoty přetrvávaly, pak to v našem souboru bylo pouze u pacientů s poraněním pánve, kde je stabilizace zlomenin obtížná a kostní dřeň se může dále podílet na extracerebrálním podílu S100B proteinu, nebo u pacientů, kteří zemřeli. Prokázali jsme, že pokud dojde k normalizaci hladin S100B proteinu do 72 hodin od přijetí, pak má pacient velmi vysokou naději na uspokojivý výsledný klinický stav. Námi zjištěná mezní hodnota pro uspokojivý výsledný klinický stav S100B proteinu v čase 72 hodin 0,21 ug/l prakticky korelovala se stanovenou referenční hodnotou 0,2 ug/l stanovenou na základě vyšetření zdravé populace, proto jsme za dolní mezní hodnotu vzali tuto hodnotu. Vyšší hladina S100B proteinu v čase S100B 24 h může být dána ještě pokračující eliminací extracerebrálních zdrojů S100B proteinu nebo dekompenzací nálezu na CNS s rychlým rozvojem smrti. Lze tedy konstatovat, že dynamická monitorace hladin S100B proteinu po stabilizaci pacienta se sdruženými poraněními zvyšuje výpovědní hodnotu tohoto markeru vzhledem k výslednému klinickému stavu pacientů a eliminuje vliv extracerebrálního podílu na hladině S100B proteinu.

6.5 Závěr

Prokázali jsme, že pacientů se sdruženými poraněními jsou vstupní hodnoty S100B proteinu ovlivněny extracerebrálními zdroji tohoto proteinu, eliminace extracerebrálních zdrojů nastává většinou do 24 hodin, velmi vyjíměčně může přetrvávat vliv extracerebrálních zdrojů S100B proteinu i do 72 hodin u pacientů s komplikovanou zlomeninou pánve či velmi těžkým poraněním hrudníku. Hladiny S100B v 24. a 72. hodině korelují s výsledným klinickým stavem při propuštění. Podobně jako u pacientů s izolovaným poraněním hlavy je nejdůležitější pokles hladiny S100B proteinu k normě. Ve 24 hodině jsme našli cut off hladinu pro uspokojivý klinický stav 0,29 µg/l, což je hodnota velmi lehce nad námi stanovenou normou. Při této hladině bude mít pacient s 96% pravděpodobností uspokojivý výsledný klinický stav (odds ratio =19,2903, p = 0,0003). Naopak hladinu S100B proteinu nad 1,14 µg/l v čase 24 hodin můžeme považovat za hladinu určující neuspokojivý výsledný klinický stav. Tato hodnota je spojena s 76% pravděpodobností se špatným výsledným klinickým stavem (odds ratio =11,6071, p < 0,0001). Hodnota prakticky odpovídá hodnotě zjištěné u pacientů s izolovaným poraněním hlavy. Mezní hodnota hladiny pro dobrý výsledný klinický stav s pravděpodobností 96% v čase 72 hodin byla 0,21 µg/l (odds ratio 28,41, p < 0,0001), což je prakticky hodnota námi stanovené normy. Hodnoty hladiny S100B proteinu nad 0,62 µg/l v čase 72 hodin od přijetí znamenají 10x vyšší riziko neuspokojivého výsledného klinického stavu obecně (odds ratio 10,2778, p < 0,0004) a dokonce 23x vyšší riziko neuspokojivého výsledného klinického stavu oproti skupině pacientů, ve které dojde k normalizaci hodnot.

Význam stanovení hladiny S100B proteinu u pacientů se sdruženými poraněními včetně poranění hlavy spočívá v informaci o rozsahu poškození CNS a umožňuje nám odhad výsledného klinického stavu. Musíme přitom však respektovat specifické podmínky, které spočívají ve falešně vysoké iniciální hodnotě S100B proteinu z důvodů jeho uvolnění z extrakraniálních zdrojů. Proto se domníváme, že není vhodné analyzovat hodnoty ve vztahu k prognóze dříve než za 24 hodin od přijetí pacienta a dále za 72 hodin.

Monitorování pacienta do 24 hodiny nemá zásadní vliv na prognózu, ale může upozornit na aktuální změnu poškození CNS i na úspěšnost neurochirurgické operace, opět pouze za podmínky, že hodnotu stanovujeme u plně stabilizovaného pacienta s minimálně 90 minutovým odstupem od posledního operačního výkonu.

Zcela zásadní je skutečnost, že bez ohledu na iniciální hladinu S100B proteinu a bez ohledu na CT nález při přijetí do nemocnice, i ve skupině pacientů se sdruženým poraněním platí stejné závěry jako pro populaci pacientů s izolovaným poraněním hlavy. Pro výsledný

klinický stav pacienta a pro jeho dobrou prognózu je rozhodující časná normalizace hodnot S100B a jejich přetrvávání v normě.

6.6. Doporučený postup

U pacientů se sdruženými poraněními doporučujeme vždy dynamické sledování hladin a minimální náběry v čase přijetí, po 24 a 72 hodinách. U velmi nestabilních pacientů je vhodný kontrolní náběr po stabilizaci stavu a to minimálně 90 minut po posledním operačním zákroku. Vyhodnocení průběhu hladin nám umožní relativně přesný odhad klinického stavu a prognózy.

XI. Celkové zhodnocení významu monitorace S100B proteinu u pacientů s poraněním CNS

V průběhu naší práce došlo ke změně způsobu stanovování S100B proteinu. Původně stanovoval hladiny S100B proteinu Ústav nukleární mediciny na přístroji firmy Liaison, v roce 2007 pak zahájil stanovování S100B proteinu Ústav klinické biochemie a hematologie FN Plzeň na přístroji firmy Roche. Vzhledem ke skutečnosti, že rychlost stanovení byla na přístrojích firmy Roche mnohem rychlejší a to maximálně do 30 minut od náběru, přešli jsme kompletně na přístroj firmy Roche. Při analýze dat porovnáním hodnot skupiny 32 pacientů (22 pacientů s poškozením CNS a 10 zdravých dobrovolníků) jsme zjistili, že hodnoty S100B proteinu stanovené na přístrojích obou firem se liší a nelze je použít pro statistické vyhodnocení. U analyzátoru firmy Roche jsou hladiny S100B proteinu v průměru o polovinu nižší než na původním analyzátoru firmy Liaison a hladina normy udávaná firmou Roche pod 0,10 µg/l, tedy o 0,1 µl nižší než námi původně stanovená hladina, je obecně v literatuře přijímána jako cut-off hladina [24,33,34,38]. Z tohoto důvodu jsou do této práce zařazeni pouze pacienti, u kterých jsme hladinu S100B proteinu stanovovali na přístroji firmy Liaison, tedy pacienti přijatí do FN Plzeň od roku 2004 do roku 2007. To znamenalo snížení celkového počtu pacientů zařazených do studie. Nicméně naše zkušenosti s novým přístrojem resp. s hodnocením hladin S100B proteinu stanovených na přístroji firmy Roche jsou totožné s výsledky původními. Pro prognózu pacienta je zásadní rychlost poklesu hladiny S100B proteinu k normě v průběhu prvních 24 hodin od přijetí do nemocnice.

Domnívám se, že se podařilo naplnit většinu cílů naší práce.

Podarilo se nám nalézt marker, který je relativně stabilní, lze jej stanovit prakticky tzv. bedside, má poměrně dobrou korelaci s tíží úvodního klinického stavu a tím i iniciálního poškození CNS a dobrou korelaci ve vztahu k výslednému klinickému stavu, vhodně doplňuje mozaiku našich poznatků o aktuální situaci CNS u pacientů, jejichž klinický obraz je zastřený léčbou. Rovněž se nám podařilo stanovit relativně jednoduché doporučení náběrů hladin S100B proteinu s jednoduchým hodnocením ve vztahu k výslednému klinickému stavu.

Je třeba objektivně přiznat, že v řadě předpokladů tento marker určitým způsobem zklamal očekávání. Je však důležité si uvědomit, že je nutná dlouhodobější zkušenost při práci s tímto markerem. Základní charakteristikou tohoto markeru je ale vysoká negativní prediktivní hodnota, tzn. že pokud je negativní hladina S100B proteinu, pak s vysokou pravděpodobností není u pacienta poškození CNS. To nám může např. pomoci při diferenciální diagnostice poruch vědomí. Jeho pozitivní prediktivní hodnota je však nízká, tzn. že pokud je pozitivní hladina, nemusí to znamenat poškození CNS, například v již citované práci Müller a kol. udávají, že z 205 pacientů s pozitivní hladinou S100B proteinu mělo 141 negativní nález na CT hlavy [26].

Tak, jak narůstala naše zkušenost s tímto markerem, jsme zjišťovali jeho skutečný význam a přínos. Naše zkušenosti se ne vždy ztotožňují s literárními údaji, ale neurochirurgie má tak složitý cílový orgán svého zájmu jakým je mozek, že většina poznatků z literatury musí být ověřena osobní zkušeností. Naše zkušenost s hodnocením S100B proteinu není jen u pacientů s poraněním CNS, ale i u pacientů se SAK netraumatického původu a u pacientů s intracerebrálním krvácením netraumatického původu. A opět v každé skupině jsme na základě zkušeností dospěli k jiným závěrům a jinému doporučení náběru hladin.

Přestože v literatuře jsou publikovány často velmi protichůdné názory, všichni autoři se shodnou na vysoké negativní prediktivní hodnotě, kterou jsme jednoznačně potvrdili i v naší studii, a korelaci výše hladiny S100B proteinu s poškozením CNS a s výsledným klinickým stavem. Poměrně málo prací se zabývá dynamickou monitorací S100B proteinu. Žádná o korelaci mezi S100B proteinem a skórovacími protokoly používanými u traumatických pacientů. V tomto ohledu je naše práce prioritní.

Obecně jsme byli zpočátku zklamáni hodnocením iniciální hladiny. Domnívali jsme se, že potvrdíme údaje německých autorů o téměř 100% negativní predikční hodnotě, že dokážeme jednoznačně určit hladinu pro infaustní prognózu, že z iniciální hladiny budeme schopni rozhodnout o dalším osudu pacienta.

Na rozdíl od německých autorů jsme v naší práci nepotvrdili více než 99% negativní predikční hodnotu. Počet našich pacientů s pozitivním nálezem na CT mozku a negativní

hladinou S100B proteinu byl vyšší, než jsme očekávali. Podobné počty negativní hladiny S100B proteinu a pozitivního nálezu na CT hlavy, které jsme měli v naší studii, publikoval i Morochovič a kol.[61]. Je pravdou, že jsme vymezili, řekl bych, rizikové skupiny, u kterých k tomuto jevu může dojít tzn. staré pacienty nad 70 let věku a těžké chronické alkoholiky. Můžeme se však pouze domnívat, že podíl by mohla mít atrofie mozku nebo zhoršená funkce jater. Podobnou zkušenost s pacienty intoxikovanými alkoholem a nižší hladinou S100B proteinu u poranění CNS publikoval Lange a kol. v roce 2010 [42].

Rovněž jsme nedokázali jasně definovat iniciální hladinu S100B proteinu ve vztahu ke stanovení infaustní prognózy pacienta. Podařilo se nám prokázat, že existuje korelace mezi vysokou iniciální hladinou a smrtí resp. nepříznivým výsledným klinickým stavem, nepodařilo se nám však prokázat jednoznačnou, jasně definovanou mezní hladinu pro infaustní prognózu. Přesto, že jsme nenalezli tuto hladinu, domníváme se, že použitím kombinace vstupní hladiny S100B proteinu, skórovacích protokolů, komorbidit a věku pacienta můžeme zvolit adekvátní léčebný postup např. ve smyslu indikace operace, stupňování péče, nebo naopak v přechodu na bazální léčbu. Zde považujeme hodnotu S100B proteinu za velmi důležitou součást protokolu při rozhodování o postupu léčby.

Jednoznačně jsme potvrdili důležitost dynamické monitorace hladin S100B proteinu. Podobně jako Pelinka a kol. jsme prokázali, že s výsledným klinickým stavem lépe korelují pozdější hladiny oproti hladině iniciální [47]. Podařilo se nám vytvořit takový protokol monitorace hladin S100B proteinu, který je z hlediska odhadu léčby a výsledného klinického stavu ekonomicky nejvýhodnější. V průběhu studie jsme publikovali naše výsledky formou prezentací a abstraktů na mezinárodních kongresech. Nyní zjišťujeme, že práce zabývající se S100B proteinem v poslední době používají podobný protokol a ve vztahu k prognóze používají rovněž hodnotu za 24 hodin od přijetí [39,60].

Podařilo se nám prokázat jasné korelace mezi výsledným klinickým stavem a hladinami S100B proteinu v jednotlivých časových intervalech náběrů. Navíc jsme zjistili, že existuje dobrá korelace s používanými protokoly, to znamená i s klinickým stavem. V praxi to znamená, že čím těžší je poranění hodnocené pomocí standartních protokolů, tím vyšší je hladina S100B proteinu. Nicméně v našem souboru neexistuje jednoznačná a statisticky prokazatelná vazba mezi tíží CT nálezu a hladinou S100B proteinu. Někdy je vstupní hladina oproti CT nálezu překvapivě nízká a naopak. Tento rozpor může být dán mnoha důvody. Z hlediska CT nálezu je to vlastní vývoj poranění mozku, protože zejména pokud je pacient vyšetřen krátce po úrazu nemusí být patologický nález na vyšetření patrný a kontrolní CT nález provedený s odstupem potvrdí důvod vysoké hladiny. Příčiny rozptylu hladiny S100B

proteinu mohou být také dány vývojem poranění a v dalším textu vysvětlují i další důvody. Wiesmann a kol. ve své práci publikovali, že s neurologickou prognózou po poranění CNS lépe koreluje hladina S100B proteinu než vstupní CT nález [39].

Při dynamické monitoraci jsme zjistili, že musíme zaměřit svoji pozornost na skupinu pacientů s pomalým poklesem hladin resp. její stagnací. Tato skupina má nejméně předvídatelnou prognózu a v této skupině pacientů je nejvyšší potenciál možného zlepšení klinických výsledků. Zde je pravděpodobně i velká rezerva z hlediska optimalizace léčby a navíc pokud u těchto pacientů zlepšíme kvalitu následné péče, především v oblasti neurorehabilitace, pak lze očekávat další zlepšení v kvalitě přežívání našich pacientů. Bohužel musím konstatovat, že pokud v našem souboru došlo ke zlepšení pacienta, který byl hodnocen jako neuspokojivý klinický stav s GOS 3 resp. KPS 50-70 při propuštění, pak to bylo vždy díky intenzivní péči rodiny, která převzala péči o tyto pacienty. Pokud pacienti zůstali v systému zdravotnických zařízení, pak nikdy ke zlepšení nedošlo.

Dynamický monitoring nám rovněž umožňuje opět v kombinaci s komplexním zhodnocením klinického stavu poměrně dobrý odhad výsledného klinického stavu a pomáhá nám v rozhodování volby intenzity léčby. Zjistili jsme, že bez ohledu na výši absolutní hodnoty iniciační hladiny a CT nález je pro osud pacienta je nejdůležitější rychlost poklesu hladin S100B proteinu k normě.

Domníváme se, že se nám rovněž podařilo dokázat, že iniciační hladina S100B proteinu u pacientů se sdruženým poraněním může být ovlivněna extracerebrálními zdroji S100B proteinu, zejména při poranění plic, dlouhých kostí a pánve, avšak tento vliv je eliminován v dalším průběhu hospitalizace po stabilizaci pacienta. Po stabilizaci oběhových a ventilačních parametrů a fixaci zlomenin dochází v krátké době k eliminaci vlivu těchto zdrojů a hodnoty S100B proteinu můžeme hodnotit jako čistě cerebrální včetně jejich využití pro odhad prognózy pacienta.

Na základě našich zkušeností doporučujeme jednoznačně dynamický monitoring s odběrem minimálně v čase přijetí a po 24 hodinách. Při hladině nad normou v 24 hodině doporučujeme další kontrolu v čase 72 hodin. U velmi těžkých poranění CNS s nestabilitou životních funkcí doporučujeme ještě doplnit náběry v čase 12 a 48 hod., což nám pomůže při hodnocení účinku léčby. Otázkou zatím zůstává hodnocení rozvoje sekundárních komplikací a jejich monitorace prostřednictvím S100B proteinu. Někteří autoři [48,59] se domnívají, že S100B protein lze využít k monitoraci sekundárních neurologických komplikací, naproti tomu práce švédských autorů konstatuje, že sice dochází ke zvýšení hladin tohoto markeru, toto zvýšení je však detekováno pozdě, nejdříve v den vzniku komplikace a den poté, to znamená,

že S100B protein není schopen toto zhoršení předpovědět s dostatečným předstihem [37]. Můj osobní názor na základě získaných zkušeností je v souladu s tímto závěrem. Využití S100B proteinu v indikaci podezření na zhoršení klinického stavu doporučuji pouze u pacientů s vysokým rizikem úplné dekompenzace CNS v průběhu transportu nebo při těžké oběhové nestabilitě. Zde doporučuji provedení kontrolního náběru před transportem na zobrazovací zařízení a teprve při vzestupu hladiny indikovat zobrazovací vyšetření.

Doposud se nám nepodařilo také zjistit důvod velkých rozdílů v hodnotách S100B proteinu u jednotlivých pacientů, kdy v některých případech se hodnoty zejména v průběhu prvních 24 hodin mění v řádu jednotek, jindy v řádu desetin, přestože CT nálezy a rozsah poškození CNS je podobný. Jedním z možných vysvětlení je různý časový interval od úrazu k prvnímu náběru a z toho vyplývající posun i ostatních náběrů, kde by mohla mít vliv přirozená clearance S100B proteinu, dále by mohl být pro sérovou hladinu podstatný rozsah poškození hematoencefalické membrány, vliv by mohla mít i skutečnost, že jsme stanovovali hladiny v krvi, možná stanovování hladin v mozkomíšním moku by poskytlo stabilnější hodnoty, ale invazivita odběru, pokud nemáme k dispozici zevní komorovou drenáž jako zdroj likvoru, je nesrovnatelná. V literatuře se udává až 10x vyšší hladina v mozkomíšním moku oproti hladině v séru a špatná korelace mezi hladinami v séru a likvoru [22]. Navíc práce čínských autorů [62] na pacientech vyšetřovaných post mortem prokázala i vyšší hodnoty S100B proteinu v horní duté žíle než v pravém srdci a ilických žilách a vyšší hladiny u pacientů, kteří zemřeli krátce po traumatu oproti pacientům s delší dobou přežívání. To podporuje práci Gerlacha a kol. citovanou již v úvodu práce [19].

Zcela zásadní však je, že ve vztahu k výslednému klinickému stavu nemá rozhodující postavení absolutní hodnota, nýbrž rychlost poklesu k normě.

Nepodařilo se nám naplnit cíl v subjektivním hodnocení kvality života v porovnání s hladinami S100B proteinu. Většinu problémů jsem vysvětlil již v textu. Za zásadní považuji však výběr dotazníku, který není specifický pro neurochirurgické pacienty.

Domníváme se, že potenciál využití S100B proteinu u pacientů s poškozením CNS je v každodenní rutinní praxi, že pomáhá v hodnocení tíže postižení CNS, pomáhá odhadnout reakci CNS na léčbu, je dobrým přediktorem výsledného klinického stavu. Lze jej využít jako spouštěcí článek ve chvílích rozhodování o stupňování nebo naopak odnímání léčby. Vždy je však nutná korelace s klinickým stavem pacienta. Za zásadní považujeme i dostatečnou zkušenost s tímto markerem a především jasně definované cíle pro jeho využití v péči o pacienty s traumatickým postižením CNS.

Conclusion: This study demonstrated the importance of dynamic monitoring of S100B protein levels in patients with a head trauma. Dynamic monitoring is especially important in such patients with other injuries. The initial level correlates poorly with outcome than the next levels in 24 and 72 hours. Evaluation of the dynamic evolution of this marker can help us in the estimation of prognosis and can help us in making decisions on the degree of care. This study could improve our information on the patients with no estimable patient's clinical condition due to the pharmacological sedation.

XII. Literatura

1. Biberthaler P, Mussack T, Wiedemann E, Kanz K-G, Koelch M, Gipper-Steppert C, Jochum M: Evaluation of S100b as a specific marker for neuronal damage due to minor head trauma; *World J.Surg.*25, 93-97, 2001
2. Raabe A, Grolms C, Sorge O, Zimmermann M: Serum S-100B protein in Severe Head Injury, *Neurosurgery*, 45; pp 477-483, 1999
3. Rotherl RD, Woertgen C, Holschuh M, Metz C, Brawanski: A S-100 Serum Levels after Minor and Major Head injury, *J. Trauma*, 1995, vol.45: pp 765-7
4. Woertgen C, Rotherl RD, Brawanski A: Early S-100B serum level correlates to quality of life in patients after severe head injury; *Brain Injury*, 2002 Sep; 16 pp 807-16
5. Townend WJ, Guy MJ, Pani MA, Martin B, Yates DW: Head injury outcome prediction in the emergency department: a role for protein S100B; *J.Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 542-46
6. Schäfer BW, Heizmann CW.: The S100B family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology. *Trends Biochem Sci* 1996, 21: 134-140
7. Marenhol I, Heizmann C, Fritz G.: S100 protein in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Molecular Cell Research*, 1999, 1450(3): 191-231
8. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W: The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res. Bull.* 37 (1995), pp. 417–429
9. Cocchia D, Michetti F, Donato R: S100 antigen in normal human skin. *Nature* 294 (1981), pp. 85–87

10. Santamaria-Kisiel L, Rintala-Dempsey A.: Calcium-dependent and independent interactions of the S100 protein family. *Biochem J.*, 2006, 396:201-214
11. Isobe T., Takahashi K, Okuyama T.: S100 α protein is present in neurons of the central and peripheral nervous system. *J. Neurochem.*, 1984, 43: 1494-1496
12. Rickmann M, Wolff JR.: S100 protein expression in a subpopulation of neurons of rat brain. *Neuroscience* 1995, 67: 977-991
13. Maelandsmo G, Florenes VA, Mellingsaeter T.: Differential expression patterns of S100A2, S100A4 and S100A6 during progression of human malignant melanoma. *Int.J.Cancer*, 1997, 74:464-210
14. Heizmann CW , Fritz G , Schafer BW: S100 proteins: Structure, functions and pathology *Front.Biosci*, 2002, May 1.; 7: pp 356-68
15. Donato R: Perspectives in S100 protein biology. *Cell Calcium* **12** (1991), pp. 713–726
16. 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: 1185-200
17. Sorci G, Bisnchi R, Riuzzi F, Tubaro C, Arcuri C, Giambanco I, Donato R.: S100B protein, a damage-associated molecular pattern protein in the brain and heart, and beyond. *Cardiovasc Psychiatry neurol*, 2010:2010, pii:656481, Epub 2010 Aug 18
18. Korfiatis S, Stranjalis G, Papadimitriou A, Psachoulia C, Daskalakis G, Antsaklis A, Sakas DE: Serum S-100B protein as a biochemical marker of brain injury: a review of current concepts; *Curr Med Chem*.2006; 13: 3719-31
19. Gerlach R, Demel G, König HG, Grass U, Prehn JH, Raabe A, Seifert V, Kogel D.: Active secretion of S100B from astrocytes during metabolic stress. *Neuroscience*,2006 Sep 15, 141(4):1697-701

20. Nylén K, Ost M, Csajbok LZ, Nilsson I, Hall C, Blennow K, Nelgard B, Rosengren L.: Serum levels of S100B, S100A1B and S100BB are all related to outcome after severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008 Mar, 150(3): 221-7, discussion 227. Epub 2008 Jan 14
21. Roche Diagnostic GmbH Study Elecsys®S100 *Clinical Trials Centralized Diagnostics* 2004
22. Kleindienst A, Meissner S, Eypoglu IY, Parsch H, Schmidt C, Buchfelder M.: Dynamics of S100B release into serum and cerebrospinal fluid following acute brain injury. *Acta Neurochir Suppl*, 2010, 106: 247-50
23. Undén J, Rommer B: A new objective method for CT triage after minor head injury – serum S100B. *Scand J Clin Lab Invest*. 2009, 69 (1): 13-7
24. Bouvier D, Odoze C, Haim DB, Moustafa F, Legrand A, Alazia M, Jehle E, Schmidt J, Sapin V.: Interest of S100B protein blood level determinativ for the management of patients with minor head trauma. *Ann Biol Clin*. 2009 Jul 1, 67 (4): 425-431
25. Kleindienst A, Hesse F, Bullock MR, Buchfelder M.: The neurotrophic protein S100B: value as a marker damage and possible therapeutic implications. *Prog Brain Res*. 2007, 161: 317-25
26. Müller K, Townend W, Biasca N, Undén J, Waterloo K, Rommer B, Ingebrogtsen T: S100B serum level predicts computed tomography findings after minor head injury. *J Trauma*, 2007 Jun, 62(6):1452-6
27. Van Engelen BG, Lamers KJ, Gabreels FJ, Wewers RA, van Geel W, Bofm GF.: Age-related changes of neuron-specific enolase, S-100 protein, and myelin basic protein concentrations in cerebrospinal fluid. *Clin.Chem*. 1992, 38: 813-816
28. de Kruijk JR, Leffers P, Menheere PPCA, Meerhoff S, Twijnstra A: S-110B and neuron-specific enolase in serum of mild traumatic brain injury patients. A comparison with healthy controls. *Acta Neurol Scand* 2001, 103, 175-179

29. Anderson RE, Hansson LO, Nilsson O, Dijlai-Meryoung R, Settergren G: High serum S100B levels for trauma patients without head injuries; *Neurosurgery*, vol.48, No.6, June 2001, 1255-1259
30. Routsis C, Stamataki E, Nanas S, Psachoulia C, Stathopoulos A, Koroneos, Yervou M, Jullien G, Roussos C: Increased levels of serum S100B protein in critically ill patients without brain injury; *Shock* 2006; 26: 20-24
31. da Rocha AB, Schneider RF, de Freitas GR, Andre C, Grivicich I, Zanoni C, Fossa A, Gehrke JT, Pereira Jotz G, Kaufmann M, Simon D, Regner A: Role of serum S100B as a predictive marker of fatal outcome following isolated severe head injury or multitrauma in males. *Clin Chem Lab Med.* 2006, 44 (10): 1234-42
32. Bechtel K, Frasura S, Marshall C, Dziura J, Simpson C.: Relationship of serum S100B levels and intracranial injury in children with closed head trauma. *Pediatrics*, 2009 Oct, 124(4): e697-704. Epub 2009 Sep 28
33. Undén J, Bellner J, Eneroth M, Alling C, Ingebrigtsen T, Rommer B.: Raised serum S100B levels after acute bone fractures without cerebral injury. *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care*, 2005 Jan, 58(1):59-61
34. Savola O, Pyhtinen J, Leino TK, Siitonen S, Niemelä O, Hillbom M.: Effects of head and extracranial injuries on serum protein S100B levels in trauma patients. *J Trauma*.2004 Jun, 56(6): 1229-34
35. Townend W, Dibble C, Abid K, Vail A, Sherwood R, Leckz F.: Rapid elimination of protein S-100B from serum after minor head trauma, *J Neurotrauma*, 2006 Feb; 23:149-55
36. Ruan S, Noyes K, Bazarian JJ: The economic impact of S100B as a pre-head CT screening test on emergency department management of adult patients with mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2009 Oct, 26 (10): 1655-64

37. Undén J, Astrand K, Waterloo K, Ingebrigtsen T, Beller J, Reinstrup P, Andsberg G, Rommer B.: Clinical significance of serum S100B levels in neurointensive care. *Neurocrit Care* 2007, 6 (2): 94-9
38. Müller K, Ingebrigtsen T, Wilsgaard T., Wikran G, Fagerheim T, Romner B, Waterloo K: Prediction of time trends in recovery of cognitive function after mild head injury. *Neurosurgery* 2009 Apr, 64(4): 698-704
39. Wiesmann M, Steinmeier E, Magerkurth O, Linn J, Gottmann D, Missier U.: Outcome prediction in traumatic brain injury: comparison of neurological status, CT findings, and blood levels of S100B and GFAP. *Acta Neurochir Scand* 2010 Mar, 121(3):178-85, Epub 2009 Oct 5
40. Žurek J, Bartlová L, Marek L, Fedora M: Serum S100B protein as a molecular marker of severity traumatic brain injury in children. *Cesk Slov Neurol N* 2010, 73/106 (1)
41. Undén J., Bellner J., Astrand R., Rommer B.: Serum S100B levels in patients with epidural haematoma. *Brit J Neurosurgery* 19(1):43-5, 2005 Feb
42. Lange RT, Brubacher JR, Iverson GL, Procyshyn RM, Mitrovic S.: Differential effects of alcohol intoxication on S100B levels following traumatic brain injury. *J Trauma*.2010 May, 68(8):1065-71
43. Ingebrigtsen T, Romner B, Marup-Jensen S, Dons M, Lundqvist C, Kellner J, Allig C, Borgesen SE: The clinical value of serum S-100 protein measurements in minor head injury: a Scandinavian multicentre study; *Brain Injury*, 2000, vol.14 no.12, 1047-1055
44. Vos PE, Lamers KJ, Hendriks JC, M.van Haaren M, T.Beems T, Zimmermann C, van Geel W, de Reus H, Biert J, Verbeek MM: Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury; *Neurology*, 2004 Apr 27; 62: 1303-10
45. Dimopoulou I, Korfiatis S, Dafni U, Anthi A, Psachoulia C, Jullien G, Sakas DE, Roussos C: Protein S100 b serum levels in trauma-induced brain death; *Neurology* 2003 Mar 25; 60: 947-51

46. Murillo-Cabezaz F, Munoz-Sanchez MA, Rincón-Ferrari MD, Marín-Rodriguez JF, Amaya-Villar R, Garcia-Gomez S, León-Carrion J.: The prognostic value of the temporal course of S100beta protein in post-acute severe brain injury: A prospective and observational study. *Brain Inj* 2010, 24(4):609-19
47. Pelinka LE, Kroepfl A, Leixnering M, Buchinger W, Raabe A, Redl H.: GFAP versus S100B in serum after traumatic brain injury: relationship to brain damage and outcome. *J Neurotrauma*, 2004 Nov, 21(11):1553-1561
48. Bloomfield SM, McKinney J, Smith L, Brisman J.: Reliability of S100B in predicting severity of central nervous system injury. *Neurocrit Care*. 2007, 6(2): 121-38
49. Rainey T, Lesko M, Sacho R, Lecky F, Childs C.: Predicting outcome after severe traumatic brain injury using the serum S100B biomarker: results using a single (24h) time-point. *Resuscitation*, 2009 Mar, 80(3): 341-5
50. Kövesdi E, Lückl J, Bukovics P, Farkas O, Pál J, Czeiter E, Szellár D, Dóczy T, Komoly S, Büki A.: Update on protein biomarkers in traumatic brain injury with emphasis on clinical use in adults and pidiatics. *Acta Neurochir (Wien)*, 20010 Jan, 152(1):1-17, Epub 2009 Aug 4
51. Vos PE, Jacobs B, Andriessen TM, Lamers KJ, Borm GF, Beems T, Edwards M, Rosmalen CF, Vissers JL.: GFAP and S100B are biomarkers of traumatic brain injury: an observational cohort study. *Neurology*, 2010 Nov 16, 75(20): 1786-93
52. Begaz T, Kyriacou DN, Segal J, Bazarian JJ.: Serum biochemical markers for post-concussion syndrome in patients with mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2006 Aug;23(8):1201-10.
53. Naeimi ZS., Weinhofer A., Sarahrudi K., Heinz T., Vecsei V.: Predictive value of S-100B protein and neuron specific-enolase as markers of traumatic brain damage in clinical use. *Brain Inj*. 2006 May;20(5):463-8.

54. Kukacka J, Vajtr D, Huska D, Prusa R, Houstava L, Samal F, Diopan V, Kotaska K, Kizek R.: Blood metallothionein, neuron specific enolase, and protein S100B in patients with traumatic brain injury. *Neuro Endocrinol Lett.* 2006 Dec;27 Suppl 2:116-20.
55. Olivecrona M, Rodling-Wahlström M, Naredi S, Koskinen LO: S-100B and neuron specific enolase are poor outcome predictors in severe traumatic brain injury treated by an intracranial pressure targeted therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009 Nov, 80(11):1241-7, Epub 2009 Jul 13
56. Bazarian JJ, Zemlan FP, Mookerjee S, Stigbrand T: Serum S-100B and cleaved-tau are poor predictors of long-term outcome after mild traumatic brain injury ; *Brain Injury*, 2006 Jun; 20: 759-65
57. Berger RP, Adelson PD, Richichi R, Kochanek PM.: Serum biomarkers after traumatic and hypoxemic brain injuries: insight into the biochemical response of the pediatric brain to inflicted brain injury. *Dev Neurosci.* 2006;28(4-5):327-35.
58. Berger RP, Adelson PD, Pierce MC, Dulani T, Cassidy LD: Serum neuron-specific enolase, S100B, and myelin basic protein concentrations after inflicted and noninflicted traumatic brain injury in children. *J Neurosurg.* 2005 Jul;103(1 Suppl):61-8.
59. Raabe A, Kopetsch O, Woszczyk A, Lang J, Berlach R, Zimmermann M, Seifert V: S100B protein as a serum marker of secondary neurological complications in neurocritical care patients, *Neurol Res.*2004 Jun.; 26: 440-5
60. Korfiatis S, Stranjalis G, Psachoulia C, Vasiliadis C, Pitaridis M, Boviatsis E, Sakas DE.: Slight and short-lasting increase of serum S-100B protein in extracranial trauma. *Brain Inj* 2006 Jul, 20(8): 867-72
61. Morochovic R, Rác O, Kitka M, Pingorova S, Cibur P, Tomkova D, Lenartova R.: Serum S100B protein in early management of patients after mild traumatic brain injury. *Eur J Neurol.* 2009 Oct., 16(10): 1112-7, Epub 2009 May 12

62. Li DR, Zhu BL, Ishikawa T, Zhao D, Michiue T, Maeda H.: Postmortem serum protein S100B levels with regard to the cause of death involving brain damage in medicolegal autopsy cases. *Legal Medicine*, 2006 Mar, 8(2):71-7

XIII. Publikace autora

A. Publikace v odborných časopisech

Lavička P., Pikner R., Choc M., Kormunda S., Topolčan O., Bosman R., Chytra I., Holubec L. jr.: Význam stanovení S100B proteinu u pacientů s izolovaným poraněním hlavy. *Cesk Slov Neurol N 2007, 70/103 (5), p: 253-258, ISSN 1210-7859*

Impact factor: 0,246

Pikner R., **Lavička P.**, Kormunda S., Topolčan O., Bosman R., Chytra I., Holubec L., Choc M.: Ověření normálních hodnot S100B proteinu a závislosti na věku, době odběru a pohlaví. *Klin.Biochem.Metab., 15(36),2007, No 3, p. 168-171, ISSN 1210-721*

Impact factor: 0

Ševčík P., Vacovská H., Rohan V., **Lavička P.**, Ambler Z., Polívka J., Hess Z.: Gelastické záchvaty u hypothalamického hamartomu: kasuistika. *Cesk Slov Neurol N 2007, 70/103 (6), p:702-706, ISSN 1210-7859*

Impact factor: 0,246

Lavička P., Choc M., Šrogl J., Červený V.: Akutní subarachnoidální krvácení jako neobvyklá příčina rozvoje infarktu myokardu: kazuistika. *Anest. Neodkl. Péče., 13,2002, 6, p:307-309, ISSN 0862-4968*

Impact factor: 0

Machart S., **Lavička P.**, Altman P., Jeníčková P.: Problematika náhrady velkých krevních ztrát a její současné možnosti. *Anest. Neodkl.Péče,10,1999 6, p:265-267, ISSN 0862-4968*

Impact factor:0

Chytra I., **Lavička P.**, Fesl V., Bosman R., Červený V., Frdlík J., Lejško J., Machart S., Pradl R.: Trauma hrudníku jako součást polytraumatu verus izolované poranění hrudníku – rozdíly v prognóze a strategii léčby. *Anest.Neodkl.Péče 8, 1997, 3, p:120-125, ISSN 0862-4968*

Impact factor:0

B. Abstrakta přednášek a posterů

Lavička P., Pikner R., Bosman R., Choc M., Chytra I., Topolčan O.: S100B protein: a possible prognostic factor in patients with severe head trauma injury, *25th international Symposium of Intensive Care and Emergency Medicine, Brusel 2005, abstrakt publikován v časopisu Critical Care, vol.9, suppl.1, March 2005 p.121, ISSN 1364-8535*

Impact factor: 1,9

Lavička P., Choc M., Pikner R., Mraček J., Bosman R., Topolčan O.: Consequence of the S100B protein levels for prognosis of patients with severe head trauma injury, *EuroNeuro 2005, abstrakt publikován v časopisu European Journal of Anaesthesiology, vol.22, suppl.36, 2005 p.4, ISSN 0262-0215*

Impact factor: 0

Lavička P., Choc M., Pikner R., Bosman R., Topolčan O.: S100B protein – a possible prognostic factor in patients with a head trauma injury, *European Society of Intensive Care Medicine, 19 th Annual Congress, Barcelona 2006, abstrakt publikován v Intensive Care Medicine vol.32, suppl.1, Sept.2006, s 27, ISSN 0342-4642*

Impact factor:0

Lavička P., Pikner R., Kormunda S, Topolcan O, Chytra I., Bosman R., Holubec L., Choc M.: Development of the S100B protein levels in patients with polytrauma and positive or negative CT scan of the head. *The 4th congress of the Slovak neurosurgical society, 2008, abstrakt publikován ve sborníku abstrakt, přednáška č.26*

Impact factor:0

Lavička P.: Prognostické faktory u kranio cerebrálního poranění. *XI.postgraduální kurz v neurochirurgii, 2004, sborník abstrakt str. 48-49*

Impact factor: 0

Lavička P., Bosman R., Pikner R., Svoboda K.: Hodnocení významu hladiny S100B proteinu v akutní fázi poranění mozku. *10.kongres České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP, 2003 sborník abstrakt str.34, ISBN 80-239-1306-9*

Impact factor: 0

Lavička P., Bosman R., Pikner R., Choc M.: Stanovení S100B proteinu u nemocných s poraněním mozku – screeningové vyšetření s výrazným prognostickým faktorem *Pracovní dny České neurochirurgické společnosti, 2003 sborník přednášek – přednáška č.26, ISSN 1210-7859*

Impact factor: 0

Pikner R., **Lavička P.**, Bosman R., Choc M., Topolčan O.: S100B protein a časná fáze poranění CNS, *25.imunoanalytické dny, publikováno v Biomarkers and Environment, Suppl. 1, 2004 str.29,*

Impact factor: 0

Lavička P., Choc M., Pikner R., Topolčan O., Bosman R., Chytra I: S100B protein – nadějný prognostický faktor u pacientů s těžkým poraněním mozku, *Kuncův memoriál 2005, sborník přednášek, str. 15-16, přednáška*

Impact factor: 0

Lavička P., Bosman R., Choc M., Pikner R., Chytra I., Topolčan O.: Význam S100B proteinu u nemocných s poraněním CNS, *13.kongres ČSARIM a 12.Minářovy dny, Plzeň 2006, Sborník přednášek str. 209, ISBN: 80-7177-039-6*

Impact faktor: 0

Lavička P., Bosman R., Choc M., Pikner R., Chytra I., Topolčan O.: Význam stanovení S100B proteinu u nemocných s poraněním CNS, *Pracovní dny České neurochirurgické společnosti ČLS JEP, Plzeň 2006,abstrakt publikován v časopisu Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie suppl.3, 69/102, 2006 str.12-13, ISSN 1210-7859*

Impact factor: 0

Pikner R., **Lavička P.**, Bosman R., Choc M., Topolčan O.: S100B protein – prognostický faktor u traumatického postižení CNS? *Sborník abstrakt VII. Celostátní sjezd české společnosti klinické biochemie s mezinárodní účastí 2005, str.55-56*

Impact factor: 0

Pikner R., **Lavička P.**, Holubec L., Bosman R., Choc M., Topolčan O., Chytra I: Algoritmus interpretace S100B vzhledem k prognóze vývoje pacientů s traumatickým poškozením CNS. *Sborník abstrakt XXVII. Imunoanalytické dny 2006*

Impact factor:0

Lavička P.: Biomarkery postižení CNS. *IV. česko – slovenský kongres intenzivní medicíny 2010, sborník abstrakt, e-pub 12.*

Impact factor: 0

C. Grantové projekty spojené se studií

Klinické využití stanovení hladin S100B proteinu a neuron specifické enolázy v časně fázi poškození centrálního nervového systému

Řešitelé: MUDr.Milan Choc, CSc, MUDr.Pavel Lavička, doc.MUDr.Ivan Chytra, CsC, MUDr.Roman Bosman

Spoluřešitel: MUDr. Richard Pikner, PhD, MUDr.Pavel Lavička, doc.MUDr.Ivan Chytra, CSc, MUDr.Roman Bosman

IGA MZ ČR 2004-2006

XIV. Přílohy

Příloha 1: Kopie článků

Příloha 2: Dotazník Kvalita života – nástroj k měření zdravotního stavu

Příloha 3: Skórovací systémy

Glasgow Coma Scale		
Otevření očí	Motorická odpověď	Slovní odpověď
	6 vyhoví výzvě	
	5 lokalizuje bolest	5 orientovaná
4 spontánní	4 necílený pohyb	4 zmatená
3 na oslovení	3 abnormální flexe	3 pouze slova
2 na bolest	2 abnormální extenze	2 pouze zvuky
1 žádné	1 žádná	1 žádná

Glasgow Outcome Score – v literatuře se objevuje i v obráceném pořadí		
Stupeň	Výsledek léčby	Komentář
5	Dobré zotavení	Schopen všech běžných aktivit (práce, studium), může však mít drobné problémy
4	Mírně nezpůsobilý	Nemocný je soběstačný v běžném životě, je ale je neschopný souvisle pracovat
3	Těžce nezpůsobilý	Neschopen zvládnout úkoly běžného života, odkázán na pomoc druhé osoby
2	Vegetativní stav	
1	Smrt	

Extended Glasgow Coma Score		
Stupeň	Výsledek léčby	Komentář
8	Velmi dobré zotavení	Schopen všech běžných aktivit v plném rozsahu
7	Dobré zotavení	Schopen všech běžných aktivit, přetrvávají drobné problémy (úzkost)
6	Lehce nezpůsobilý	Schopen běžných aktivit se zvýšeným úsilím, práce v chráněném prostředí, přetrvávají drobné problémy
5	Mírně nezpůsobilý	Soběstačný v běžném životě, neschopen se zapojit do normální nebo pracovní činnosti
4	Nezpůsobilý	Dokáže se o sebe postarat ve většině aktivit, vyžaduje však občasnou pomoc druhé osoby a častější lékařskou péči
3	Těžké postižení	Zdravotní postižení vyžaduje zvláštní péči a pomoc, nutný trvalý zdravotnický dohled
2	Velmi těžké postižení	Vyžaduje trvalou hospitalizaci
1	Smrt	

Karnofsky Performance Scale		
Charakteristika obecně	Stupeň	Charakteristika podrobná
Schopen normální aktivity a práce, nevyžaduje speciální péči	100	Schopen normální aktivity bez omezení, nemá žádné stížností nebo rezidua nemoci
	90	Schopen normální aktivity, může mít příznaky či rezidua nemoci
	80	Schopen s úsilím normální aktivity, může mít příznaky či rezidua nemoci
Neschopen pracovat, schopen žít v domácím prostředí, vyžadovaný rozsah pomoci druhé osoby se mění	70	Dokáže se postarat sám o sebe, není však schopen zapojit se do běžné životní nebo pracovní činnosti
	60	Nezpůsobilý, vyžaduje pouze občasnou pomoc, dokáže se postarat o většinu běžných potřeb
	50	Nezpůsobilý, zdravotní postižení vyžaduje častou pomoc a lékařskou péči
Neschopný sebezpěče, vyžaduje nemocniční péči nebo její ekvivalent, nemoc může rychle progredovat	40	Závažné zdravotní postižení vyžadující speciální péči a asistenci
	30	Těžké zdravotní postižení, hospitalizace je nutná, není však přímé ohrožení života
	20	Velmi těžké postižení, vyžaduje hospitalizaci a aktivní podpůrnou léčbu
	10	Moribundní pacient, rychle nastupující smrt
	0	Smrt

APACHE II		
Parametr	Hodnota	Body
Diagnóza		
Teplota		
Střední arteriální tlak (mmHg)		
Srdeční frekvence		
Dechová frekvence		
Oxygenace		
Arteriální pH		
Nátrium v séru (mmol/l)		
Kálium v séru (mmol/l)		
Kreatinin v séru		
Hematokrit (%)		
Leukocyty ($\times 10^3/\text{mm}^3$)		
Glasgow Coma Scale		
Věk (roky)		
Těžká orgánová nedostatečnost nebo snížená obranyschopnost		
APACHE II scóre		
Odhadovaná nemocniční mortalita		

Těžká orgánová nedostatečnost je přesně specifikována, hodnotí se stav kardiovaskulárního systému, respiračního systému, jater, ledvin, imunosuprese.

ISS – hodnotí stupeň poranění jednotlivých systémů, udá numerickou hodnotu, TRISS – pak reviduje ISS s hodnotami APACHE II a stanoví riziko smrti.

TRISS		
Hlava:	Břicho:	Typ traumatu:
Tvář:	Pánev:	ISS scóre:
Hrudník:	Tělo:	TRISS risk:

U každého systému se hodnotí:

Bez poranění

Malé poranění

Střední poranění

Život ohrožující poranění

Těžké život ohrožující poranění

Kritické poranění, nejistá prognóza

Fatální poranění

Typ traumatu:

tupý

penetrující