

Univerzita Karlova, Lékařská Fakulta v Plzni

dizertační práce

**Prognostický význam sledování hladiny
markerů u poškození CNS u nemocných
po poranění**

Podtitul: Prognostický význam sledování proteinu S100B u dětí po poranění CNS

autor: MUDr. Helena Homolková
*Klinika dětské chirurgie a traumatologie 3. lékařské fakulty Univerzity
Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice Praha*

školitel: MUDr. Milan Choc, CSc.
*Neurochirurgické oddělení Fakultní nemocnice Plzeň a lékařské fakulty
Univerzity Karlovy v Plzni*

Praha 2004 – 2012

ABSTRAKT

Podskupina S100B protein je termolabilní kalcium–vážící kyselý protein. S100 protein byl poprvé popsán v centrálním nervovém systému. Destrukce nervové tkáně má za následek uvolnění proteinu S100 z astrocytárních gliových buněk a elevaci jeho hladiny v likvoru. Pokud dojde zároveň k poškození hematoencefalické bariéry, pronikne S100 do systémové cirkulace a v krvi se zjistí zvýšené hodnoty S100B.

Vyšší hladina proteinu S100B v séru u nemocných s úrazem hlavy predikuje možný rozvoj sekundárního poranění mozku a míru trvalého postižení CNS.

MATERIÁL A METODIKA:

Autoři prezentují své výsledky na souboru 39 dětí ve věku od 0 (novorozenci) do 17 let s izolovaným poraněním mozku. Práce si klade za cíl posouzení vztahu hladin proteinu S100B s tíží poranění centrální nervové soustavy u dětí, dále korelace hladin proteinu S100B k výslednému Glasgow outcome scale u dětí po poranění CNS, posouzení validity stanovování sérové hladiny proteinu S100B u dětí s poraněním CNS a možnosti využití v praxi.

VÝSLEDKY:

Náš soubor čítal 39 dětí ve věku 0 – 17 let. Výborný výsledek (GOS 4–5) byl u 33 nemocných již při překladech na neurologické oddělení z naší JIRP. Nebylo žádné úmrtí a ve skupině se špatným výsledkem bylo 6 dětí. Druhé hodnocení GOS proběhlo po 6 měsících, kdy ve skupině GOS 4–5 bylo 36 dětí a ve skupině GOS 2–3 pouze 3 děti.

ZÁVĚR:

Díky velkému rozptylu hodnot sérové hladiny proteinu S100B u dětí v závislosti na věku a pohlaví není u této skupiny nemocných korelace mezi vstupní hladinou proteinu a GOS. Podle našich výsledků je podstatná rychlost poklesu hladiny proteinu S100B k normě, než její absolutní hodnota.

KLÍČOVÁ SLOVA:

kranio cerebrální poranění, protein S100B, GCS (Glasgow Coma Scale), GOS (Glasgow Outcome Scale)

ABSTRACT

OBJECTIVES:

The S100B protein subgroup is a thermolabile acidic calcium-binding protein. S100B protein was first described in the central nervous system. Destruction of the nerve tissue results in S100B protein release from astrocytic glial cells and elevation of its levels in the cerebrospinal fluid. If the blood-brain barrier is also damaged, S100B gets into the systemic circulation and elevated blood levels of S100B are detected. Higher S100B serum levels in patients with head injury are predictive of possible development of secondary brain injury and the extent of permanent injury to the CNS.

MATERIAL AND METHODS:

The authors present their results obtained in the group of 39 children aged 0 (newborns) to 17 years with isolated craniocerebral injury.

RESULTS:

Our group included 39 children aged 0–17 years. Excellent results (GOS – Glasgow outcome scale 4–5) were observed in 33 patients already at the time of transfer from our ICU to the neurological department. There was no death and the poor outcome group included only 6 children. Second GOS evaluation was performed 6 months later, when 36 children were in the GOS 4–5 group and only 3 children in the GOS 2–3 group.

CONCLUSIONS:

Due to high variability in S100B protein serum levels in children depending on age and gender, no correlation between initial S100B levels and GOS has been observed in this group of patients. Our results indicate that the rate of decrease of S100B protein level to normal values is more crucial than its absolute value.

KEY WORDS:

craniocerebral injury, protein S100B, GCS (Glasgow coma scale), GOS (Glasgow outcome scale)

Prohlašuji, že jsem dizertační práci s názvem „Prognostický význam sledování hladiny markerů u poškození CNS u nemocných po poranění“ vypracovala samostatně pod vedením školitele MUDr. Milana Choce, CSc.

Všechna citovaná literatura odpovídá seznamu literatury.

Obsah

1	Úvod	8
2	Literární rešerše	13
3	Primární a sekundární poranění mozku	15
3.1	Kategorie mechanismů sekundárního poranění.....	16
3.1.1	Posttraumatická ischemie, excitotoxicita	16
3.1.2	Hemodynamické zduření mozku	19
	Obrázek 3.1 - Ukázka zavedení nitrolebního čidla ICP Codman Bolt Kit.....	21
3.1.3	Axonální poranění	22
3.1.4	Zánětlivá odpověď a regenerace.....	22
4	S100B protein	24
4.1	Úloha proteinu S100B v metabolismu	25
4.2	Využití proteinu S100B v klinické praxi	26
5	Metodika a materiál	27
6	Statistické zpracování závislosti mezi hladinou S100B proteinu a GSC a GOS	50
7	Diskuze	57
8	Závěr	64
9	Seznam literatury	70

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK (zkratky jsou řazeny abecedně)

AVM – arteriovenózní malformace
BG – bazální ganglia
CNS – centrální nervová soustava
CBF – cerebral blood flow
CBFV – cerebral blood flow velocity
CPP – cerebral perfusion pressure
DAI – diffuse axonal injury (difúzní axonální poranění)
EVD – extraventricular drainage (zevní komorová drenáž)
F – frontální
GCS – Glasgow Coma Scale
GOS – Glasgow Outcome Scale
ICH – intracerebral haemorrhage (intracerebrální krvácení)
ICP – intracranial pressure
ICU – intensive care unit
JIRP – jednotka intenzivní a resuscitační péče
LPK – levá postranní komora
MAP – middle arterial pressure
MTBI – mild traumatic brain injury (lehké poranění mozku)
NSE – nespecifická enolaza
NT – Neurotrend
O – okcipitální
SAK – subarachnoidální krvácení
TAI – traumatic axonal injury
TBI – traumatic brain injury

TEXTOVÁ ČÁST

1 Úvod

Traumatická poranění hlavy a mozku u dětí a dospívajících jsou způsobena různými mechanismy – od pádů, kolizí nemotorových a motorových vozidel až po zneužívání dětí či střelná poranění. Dopravní nehody jsou nejčastější příčinou vzniku závažného traumatického poranění mozku (TBI).

Úrazy hlavy tak patří k hlavním příčinám dětské úmrtnosti i nemocnosti ve všech průmyslově vyspělých zemích. Této problematice je věnována zvýšená pozornost nejenom vzhledem k jejich narůstajícímu počtu, ale i závažným následkům těchto poranění. Nejohroženější skupinou jsou právě děti a dospívající, u nichž jsou úrazy na prvním místě v příčinách úmrtí a na druhém místě v příčinách nemocnosti. Více než 300 dětí v České republice každoročně na následky úrazu umírá, téměř 3000 dětí je postiženo trvalými následky.

Mechanismy poranění hlavy u dětí se liší podle věkových skupin. U novorozenců a kojenců je to nejčastěji pád z výšky a dopravní nehody, kde figurují jako spolujezdci v nedostatečně nebo vůbec zabezpečené sedačce. V neposlední řadě zde figuruje domácí násilí. Batolata a děti do věku 4 let se učí chodit, poznávají nové. Proto v této věkové kategorii dominují úder do hlavy, pády ze schodů, z výšek, autonehody. U dětí předškolního a školního věku převažují dopravní nehody a sportovní úrazy. Dlouhodobě a celosvětově ve statistikách úrazovosti vedou chlapi nad děvčaty. Nejmarkantněji je to vidět u sportovních úrazů. Chlapi si více vybírají adrenalinové sporty a více hazardují, zatímco dívky jsou opatrnější. Soubory pacientů z velkých světových traumacenter udávají, že 75–97% úmrtí dětí s traumatem tvoří trauma hlavy (35).

Nejúčinnější obranou před úrazy u dětí je účinná prevence. V České republice běží preventivní program Úraz není náhoda – projekt VZP a partnerů, který navazuje na předchozí projekt Děťství bez úrazů. Je financován z Fondu prevence VZP, která na něj vyčlenila 15 mil Kč. Došlo tak ke snížení úrazovosti u dětí, nicméně zatím se nevyrovnáme státům s nejnižší úrazovou mortalitou (Švédsko, UK). Do centra pozornosti se musí dostat všechny věkové skupiny dětí, všechna prostředí, ve kterých se pohybují, všechny činnosti, které mohou způsobit úraz a zajišťování bezpečnosti výrobků určených pro děti (24). Prevence úrazu je také jedním z hlavních cílů programu WHO „Zdraví 21“, cíl č. 9 „Snížení výskytu poranění způsobených násilím a úrazy“ – do roku 2020 zajistit, aby počty zranění, postižení a úmrtí, která jsou důsledkem nehod a násilných činů, trvale a výrazně poklesly.

Z amerických statistik vyplývá, že při použití bezpečnostních pásů dochází k polovičnímu počtu úmrtí, poranění účastníků nehody jsou méně závažná, s kratší hospitalizací i kratším pobytem na intenzivní péči (32). Další údaje statistik uvádějí, že pouze 1 % dětí přijatých pro poranění hlavy v souvislosti s jízdou na kole mělo cyklistickou přilbu. Téměř polovina všech úrazů u dětí do 15 let vzniká v souvislosti s pohybem v dopravním prostředí.

Dopravní nehody jsou v ČR nejčastější příčinou dětských úrazových úmrtí. Každoročně v důsledku dopravní nehody zahyne přibližně 40 dětí a více než 4000 dětí utrpí v souvislosti s dopravní nehodou vážné zranění (13). Statistiky vyspělých zemí, které se na prevenci dětských úrazů zaměřují, jako je např. Švédsko nebo USA, ukazují, že znalost rizikových situací a následná prevence a ochranné pomůcky mohou výrazně snížit riziko závažných úrazů. Ve Švédsku se podařilo díky kampani prevence úrazů u dětí snížit počet smrtelných úrazů o 90 %! Účinná prevence úrazů a cílená léčba znamenají také

ekonomický prospěch. Na léčbu úrazů hlavy u dětí a jejich následků jsou ve vyspělých zemích vynakládány nemalé prostředky.

Péče o dětské traumatologické pacienty v České republice nebyla do roku 2001 centralizovaná. Poraněné dítě bylo rychlou záchrannou službou převezeno do nejbližšího zdravotnického zařízení, kde bylo zajištěno a léčeno dle možností pracoviště.

Zřídká bylo převezeno na pracoviště vyššího typu. Chyběla koncepce oboru, standardy péče a chyběla představa o materiálovém a erudičním zajištění. Léčba tak nebyla komplexní a stála nemálo prostředků. Struktura dětských traumacenter byla dána v roce 2001 věstníkem ministerstva zdravotnictví a v roce 2002 doplněna. V současné době je na území České republiky síť osmi dětských traumacenter. Výhodou těchto center je specializovaná péče a koncentrace pacientů.

Dětská traumacentra poskytují vysoce specializovanou léčbu v plném rozsahu. Je tak zajištěna péče i o nejzávažněji poraněné pacienty. Transport zraněných se děje primárně do traumacentra. Na rozdíl od center pro dospělé musí dětské traumacentrum být schopno ošetřit děti ve všech věkových kategoriích, tedy i novorozence a kojence, závažná sdružená poranění menších dětí, poranění růstové ploténky kosti, vzácné dětské zlomeniny a mnohotné zlomeniny.

Péče o děti s traumatem je podle vyhlášky Ministerstva zdravotnictví ČR diferencovaná. Standardní péče je pro drobné a nezávažné úrazy poskytována nadále dle spádu. Středně závažné úrazy jsou řešeny na úrazových pracovištích s dostatečnou erudicí a personálním a materiálovým zajištěním.

Vysoce specializovaná centra dětské traumatologie dle metodického pokynu MZd ČR poskytují komplexní ošetření v celé šíři oboru a mají povinnost převzít pacienta z nižšího typu pracoviště. V dětském traumacentru je poskytována multidisciplinární péče. Centrum je součástí velké (fakultní) nemocnice, má základnu na lůžkovém oddělení dětského chirurgického typu, je horizontální strukturou, prolínající nemocnicí.

Dokumenty dětské traumatologie v ČR:

Koncepce dětské traumatologie (1995)

Audit Centra dětské traumatologie (1999)

Standardy léčby (2000) (dětských zlomenin, orgánového traumatu)

Provozní řád Centra dětské traumatologie

Věstník MZd ČR 2001: Metodické opatření ustanovující síť traumacenter v ČR a jejich spádové území

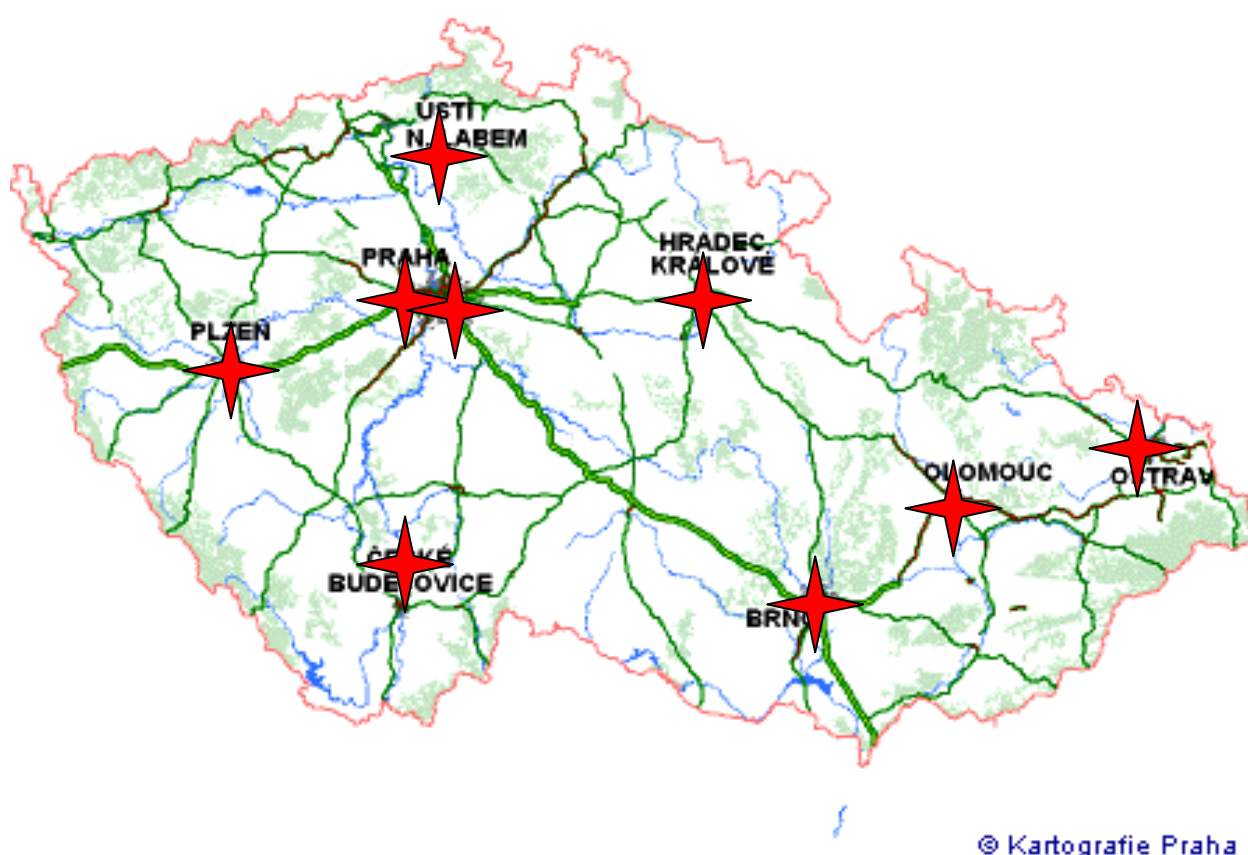
Věstník MZd ČR 2002: rozšíření CDT o centra v Plzni a Českých Budějovicích

Standard ošetřování závažně poraněných dětí

Funkce dětského traumacentra:

- diagnosticko–léčebná péče
- konziliární služba
- organizace péče o poraněné ve spádu
- pedagogická činnost na všech úrovních
- sběr statistických údajů
- vědecko–výzkumná práce
- účast na prevenci úrazů

Síť dětských traumacenter v České republice



Dílčí cíle práce

1. hodnocení vztahu hladiny sérového proteinu S100B a GCS po primárním poranění mozku
2. hodnocení vztahu proteinu S100B k predikci rozvoje sekundárního poranění mozku
3. hodnocení vztahu proteinu S100B k predikci mortality a morbidity u dětí s úrazem CNS
4. hodnocení vztahu hladiny sérového proteinu S100B a Glasgow Outcome scale
5. praktické využití v klinické praxi

2 Literární rešerše

Většina klinických studií, které hledají souvislost mezi sérovou hladinou proteinu S100Ba traumatickým poraněním mozku u dětí, jsou založeny na malých souborech pacientů. Statistická data z nich získaná proto nejsou zcela validní. Jen málo studií je založeno na souboru více než 100 pacientů. Navíc se většinou jedná o soubory dětí s lehkým poraněním mozku.

Geyer et al (23) publikoval prospektivní studii na souboru 148 dětí s lehkým poraněním mozku (MTBI). Sledoval sérové hladiny proteinu S100B a neuron-specifické enolasy. Vzorky byly odebírány do 6 hodin po úrazu. Celý soubor rozdělil na dvě skupiny. První skupina byly nemocní s lehkým poraněním mozku. Kritéria byla GCS 13–15 a klinické známky lehkého poranění mozku. Druhá skupina nemocných byly děti s kontuzí hlavy, GCS 15 a bez klinických známek lehkého poranění mozku. Autoři zjistili vliv věku nemocných a délky doby odběru krve od úrazu na výslednou hladinu zkoumaného biomarkeru. Hladiny zkoumaných markerů se v obou skupinách významněji nelišily. Nenašel ani rozdíl v hladinách zkoumaných markerů mezi nemocnými s GCS 15 a 14. Závěr z této studie je nízká senzitivita proteinu S100B pro lehká poranění mozku.

V prospektivní studii Castellani (17) et al zkoumal na souboru 109 dětí s lehkým poraněním mozku závislost hladiny proteinu S100B a nálezu na CT. Kritéria byla děti s GCS 13 – 15, s klinickými známkami lehkého poranění CNS. Během hospitalizace u nich bylo provedeno CT CNS a vzorky krve byly odebrány během 6 hodin po úrazu. Castellani touto studií našel statisticky významnou závislost mezi sérovou hladinou proteinu S100B a těmi nemocnými, kteří měli patologický nález na CT a těmi, kteří měli CT s normálním nálezem. Nenašel statisticky významnou závislost mezi jednotlivými skupinami GCS, tedy GCS 13,14,15. Všechny děti s normální hodnotou proteinu S100B v séru měli i negativní nález na CT ve smyslu poúrazových patologií. Tento výsledek lze využít při plánování rutinního provádění CT CNS u dětí s lehkým poraněním mozku. Na druhou stranu je třeba si uvědomit, že hladina proteinu S100B může být vyšší i u úrazů jiných částí těla či orgánů.

Akhtar et al (2) hodnotil význam sérové hladiny proteinu S100B u 17 dětí s lehkým traumatickým poraněním mozku. Všechny děti měly negativní CT nález, dále byly sledovány MRI CNS. Ve studii chybí údaj o vstupním GCS. Výsledek studie ukázal, že dle sérové hladiny proteinu S100B nebyli neidentifikováni ti nemocní s pozitivním nálezem na CT. Navíc, děti s dalším poraněním jiné části těla měly vyšší hladinu proteinu S100B než děti s izolovaným traumatem CNS.

Berger et al (9) publikoval soubor 12 dětí s podezřením na úraz hlavy, GCS 15 při příjmu a normálním nálezem na CT a žádnými klinickými známkami MTBI. Z celkového počtu dětí u 67% byla zvýšená hladina proteinu S100B. Autoři uzavřeli svá pozorování konstatováním, že protein S100B je více senzitivní než CT nebo vyšetření MRI. Vyšší hladina proteinu S100B může odrážet poškození CNS, které není detekovatelné pomocí zobrazovacích vyšetření.

Studie Geyera, Bergera a Akhtara (23, 9, 2) ukázaly nízkou senzitivitu proteinu S100B u dětí s lehkým poraněním CNS. To znamená, že protein S100B není vhodným markerem k detekci nitrolební úrazové patologie.

Castellaniho (17) studie potvrdila 100% senzitivitu pro ty nemocné, kteří neměli žádný patologický nález na CT. Ze studie tedy vyplývá využití hladiny proteinu S100B u nemocných dětí s lehkým úrazem hlavy při rozhodování, zda provést zobrazovací vyšetření CNS.

Díky velkému rozptylu hodnot sérové hladiny proteinu S 100B u dětí v závislosti na věku a pohlaví není u této skupiny nemocných korelace mezi vstupní hladinou proteinu a GOS. Spinella et al. (15) sledoval hladiny proteinu u 27 dětí s TBI. Z tohoto počtu bylo 6 úmrtí. Lo et al. (8) rozdělili soubor 28 dětí s TBI na ty s dobrým výsledkem – GOS 4-5 a ty se špatným výsledkem GOS 1-3. O úmrtí se jednoznačně nevyjadřuje, ale ve skupině GOS 1-3 byli 4 nemocní.

Podle studie Bloomfielda et al.(11), je S100B vysoce senzitivní pro TBI a může spolehlivě predikovat poranění mozku u dospělých pacientů. Uvědomuje si ale možnost zkreslení výsledku u nemocných se zvýšenou hladinou proteinu i při extracerebrálním poranění nebo jiném onemocnění, které působí elevaci hladiny proteinu S100B. Dospělí pacienti jsou spíše polymorbidní než děti, proto je třeba tuto možnost zkreslení výsledku brát v potaz. Proto doporučuje porovnávání více markerů současně, v jeho případě GFAP a NSE s proteinem S100B.

Greyer: Závěr z této studie je nízká senzitivita proteinu S100B pro lehká poranění mozku.

Castellani touto studií našel statisticky významnou závislost mezi sérovou hladinou proteinu S100B a těmi nemocnými, kteří měli patologický nález na CT a těmi, kteří měli CT s normálním nálezem. Nenašel statisticky významnou závislost mezi jednotlivými skupinami GCS, tedy GCS 13,14,15. Všechny děti s normální hodnotou proteinu S100B v séru měli i negativní nález na CT ve smyslu poúrazových patologií.

Akhtar: Výsledek studie ukázal, že dle sérové hladiny proteinu S100B nebyli identifikováni ti nemocní s pozitivním nálezem na CT.

Berger: Autoři uzavřeli svá pozorování konstatováním, že protein S100B je více senzitivní než CT nebo vyšetření MRI. Vyšší hladina proteinu S100B může odrážet poškození CNS, které není detekovatelné pomocí zobrazovacích vyšetření.

Z uvedeného je vidět složitost problematiky využití markerů predikujících tíži poranění centrální nervové soustavy nebo predikujících výslednou míru úzdravy.

3 Primární a sekundární poranění mozku

Pacient je na prvním místě ohrožen primárním poraněním centrální nervové soustavy, ze kterého se může při nedostatečné nebo chybně vedené léčbě vyvinout sekundární poranění centrální nervové soustavy. Primární poranění mozku způsobuje přímo působící síla nárazu, dochází k deformaci mozkové tkáně s okamžitou klinickou odezvou (22).

Primárním inzultem je nejen trauma jako takové, ale i spontánně vzniklá ischemie, hemoragie, zánět nebo také metabolické postižení centrální nervové soustavy. Primární poranění postihuje většinou všechny struktury mozkové tkáně, tedy neurony, gliové buňky a cévní endotel. V místě primárního inzultu dojde k poruše autoregulace průtoku krve mozkovou tkání (CBF – cerebral blood flow). Při postižení cévního endotelu kapilár dojde k porušení hematoencefalické bariéry, a následně dojde k extravazaci – přestupu tekutiny do intersticia. Vzniká tak vazogenní edém.

Sekundární poranění vzniká jako důsledek primárního poranění, a dochází k němu spuštěním intracelulárních i extracelulárních autodestrukčních mechanismů (43).

Vznik primárního poranění nelze terapeuticky ovlivnit. Nelze se předem vyvarovat srážky v motorovém vozidle, napadení s úderem do hlavy, ani nelze předem předjímat vznik ischemického nebo krvácivého iktu. Primární poranění centrální nervové soustavy vzniká ihned po inzultu. Naproti tomu sekundární poranění mozku se rozvíjí za určitou dobu po primárním poranění. Lze jej predikovat a jeho rozvoj terapeuticky ovlivnit. Navíc, příčiny a závislosti rozvoje sekundárního poranění mozku jsou dostatečně známé. V ideálním případě by k rozvoji sekundárního poranění mozku nemělo vůbec dojít.

Klinické projevy a následky primárního poranění jsou zesilovány rozvojem sekundárního poranění. Primární poranění má okamžitou klinickou odezvu ve stavu vědomí nebo míře neurologického postižení. Jakákoliv další změna ve stavu vědomí nebo neurologického stavu je tedy zapříčiněna sekundárním poraněním.

Sekundární poranění mozku je charakterizováno kaskádou biochemických, molekulárních a buněčných dějů. Zahrnuje jak endogenní vývoj poranění mozkové tkáně, tak i efekt sekundárního extracerebrálního poranění, jako je hypotenze a hypoxie (15). Změny na molekulární a buněčné úrovni se rozvíjejí v řádech minut a hodin. Proto byly publikovány různé standardy (guidelines) pro péči o pacienta s poraněním centrální nervové soustavy. Důležité je rozpoznat, kdy je pacient rozvojem sekundárního poranění mozku ohrožen.

Primární poranění mechanickým působením na mozkovou tkáň naruší funkci buňky se zachováním integrity buněčné membrány a intracelulárních systémů. Při sekundárním inzultu dojde k dominantnímu postižení buněčné membrány a energetického metabolismu buňky, vedoucí k selhání aktivních transportních mechanismů a k otoku buňky – vzniká cytotoxický edém.

Následkem postižení energetického metabolismu buňky je depolarizace buněčné membrány. Depolarizace spouští dvě kaskády dějů. První spočívá v uvolnění excitačních mediátorů – glutamátu a aspartátu (46). Druhá kaskáda začíná vzestupem intracelulární hladiny kalcia uvolněním ze zásob v buňce a influxem kalcia otevřenými Ca^{2+} kanály (33).

Příčiny sekundárního poranění mozku lze rozdělit na extrakraniální a intrakraniální.

Extrakraniální: hypoxie, hypotenze, hyponatrémie, hypoglykémie a hypertermie

Intrakraniální: nitrolební krvácení extradurální, subdurální intracerebrální, subarachnoidální, intraventrikulární, venózní kongesce, edém (vazogenní, cytotoxický a intersticiální), infekce.

Mechanismy, kterými se sekundární poranění mozku děje, lze rozdělit do čtyř kategorií.

3.1 Kategorie mechanismů sekundárního poranění

I. kategorie: ischemie, excitotoxicita a energetické selhání vedoucí ke kaskádě buněčné smrti.

II. kategorie: hemodynamické zduření mozkové tkáně (cerebral swelling)

III. kategorie: axonální poranění

IV. kategorie: zánět a regenerace

V každé kategorii je skupina mediátorů sekundárního poranění, endogenní neuroprotektce, reparace a regenerace (31).

3.1.1 Posttraumatická ischemie, excitotoxicita

a. ischemie, hypoperfuze

V 90 letech se výzkum zaměřoval na hyperemii při sekundárním cerebral swelling. V současné době se pozornost zaměřuje na fenomen, který je důležitý z hlediska výsledku – časná posttraumatická hypoperfuze.

Normální mozková perfúze (CBF – cerebral blood flow) je 750 ml/ min nebo 15% kardiálního výdeje. To odpovídá průtoku 20 ml krve na 100 g/ min v bílé hmotě a 70 ml na 100g/min v šedé hmotě mozkové tkáně, v průměru tedy asi 50 ml/100 g mozkové tkáně za minutu u zdravého dospělého jedince (57). Mozková perfúze je odlišná v závislosti na věku a pohlaví. Studie s pomocí transkraniálního dopplerovského vyšetření ukazují, že zdravý novorozenec má CBFV (cerebral blood flow velocity) 24 cm/s , rychlost pak stoupá, s maximem ve věkovém rozmezí 6–9 let (97 cm/s) (12). Kolem 10. roku věku CBFV klesá na úroveň zdravého dospělého (58).

Ischemie nastává při poklesu perfúze krve mozkiem pod 20 ml/100g/min, smrt buněk při poklesu pod 10 ml/100 g/min. Pro zachování této cirkulace je důležitý tlakový gradient mezi arteriálním a žilním řečištěm. Je to cerebrální perfuzní tlak (CPP – cerebral perfusion pressure) a je definován jako rozdíl mezi středním arteriálním a centrálním žilním tlakem měřeným v pravé síni. Pokud je monitorován nitrolební tlak (ICP), a ten je vyšší

než centrální žilní tlak, pak je CPP rozdíl mezi středním arteriálním a středním nitrolebním tlakem u ležícího nemocného.

$$\text{CPP} = \text{MAP (middle arterial pressure)} - \text{ICP}$$

Proto také při vzestupu ICP dochází ke vzestupu krevního tlaku. Je to reflexní snaha o udržení mozkové perfuze CPP. Zároveň dojde k bradykardii z dráždění n. vagus. Tento mechanismus se nazývá Cushingův reflex. Objeví – li se ještě dechové poruchy, nazývá se Cushingova trias, která je obrazem vyčerpání mozkové compliance.

Normální hodnota CPP je 70–100 mm Hg, bezpečná hodnota u dětí je CPP >50 mm Hg. Hodnota CPP <50 mm Hg způsobí reverzibilní poruchu tkáňové perfuze, hodnota CPP < 30 mm Hg vede k ireverzibilním změnám, hypoxii mozkové tkáně. (13–15).

Adelson et al. (1) vyšetřil soubor 30 dětí po těžkém úrazu hlavy pomocí xenonového CT a zjistil, že časná posttraumatická hypoperfúze byla častá a ischemie (CBF < 20 ml/100g/min) byla spojena se špatnou prognózou a výsledkem.

Poúrazová hypotenze s hypovolémií a ischemií postihuje hlavně arteriální hraniční zóny, Naproti tomu hypoxie samotná vede k celkovému povšechnému poškození mozkové tkáně se ztrátou neuronů a následnou atrofií CNS (26).

Nejtěžší následek prolongované hypoxie je vegetativní stav (PSV – permanent vegetative status). Pokud při extrakraniálním inzultu dojde ke vzniku intrakraniální léze, pak oblast penumbry kolem krvácení či komprese bude poškozena hypoxií nebo ischemií jako první. Nitrolební hematom je obklopen oblastí ischemie kolem hematomu. Tato oblast je obklopena penumbrou funkčně poškozených, ale ještě stále vitálních buněk. Zásadní je nedostatek ATP (adenosin triphosphate), což vede k selhání membránových pump buněk s jejich následnou smrtí nebo cytotoxickým edémem buňky.

Časná posttraumatická hypoperfúze může být způsobena různými mechanismy. Dojde ke snížení průtoku krve mozkové tkáně (cerebral blood flow – CBF), poklesu vazodilatační odpovědi na oxid dusný, cyklický guanosin monofosfát, cyklický adenosin monofosfát a prostanoidy (4).

Vlivem rozsáhlého poranění dojde k uvolnění vazokonstrikčních peptidů (endotelin 1)(50), ztrátě endoteliální produkce oxidu dusného, nebo ztrátě cévní odpovědi na oxid dusný. Výsledkem je vazokonstrikce. Zvyšuje se energetický nárok mozkové tkáně, dochází k uvolňování glutamátu jako reakce na vzestup hladiny laktátu (50, 44).

b. excitotoxicita

Excitotoxicita je proces, při kterém glutamát a další excitační aminokyseliny způsobují neuronální poškození (20). Ačkoliv je glutamát nejhojnější neurotransmitter v mozkové tkáni, jeho toxické hladiny působí smrt nervové buňky (18,48). K poškození buňky glutamátem dochází ve 2 fázích: 1. několik minut po úrazu dojde k Na dependentnímu swellingu neuronů. To je následováno opožděnou Ca dependentní degenerací buněk, která je způsobena jednak influxem kalcia do buněk skrze receptorové (NMDA receptor) (59), nebo elektrické kanály (AMPA receptory) a jednak uvolněním zásob Ca v buňkách (metabotropní kanály cestou druhých poslů – second mesengery– inositol triphosphat a diacylglycerol) (27). Zvýšená intracelulární koncentrace Ca spustí aktivaci proteázy, lipázy a endonukleázy, stimulace neuronální NO synthasy (19). Dojde k produkci volných kyslíkových radikálů a výsledkem je poškození mitochondrií a buněčné DNA . Tento proces se nazývá opožděná Ca–dependentní degenerace buněk. Nakonec způsobí poškození buňky a buněčnou smrt. ADP–riboza reparuje DNA, ale její

masivní produkce vede k depleci ATP, což následně vede k metabolickému selhání a buněčné smrti (34).

Součástí výše popsaných dějů je i uvolňování látek, které jsou endogeními neuroprotektivy – adenosin, prokalcitonin.

Adenosin vzniká při depleci ATP, snižuje metabolické nároky buňky, zvyšuje CBF (cerebral blood flow).

Účinkuje na dvou typech receptorů:

A1 receptory, obsažené v tkáni citlivé na ischemii a trauma – hipokampu a jsou spojeny s NMDA receptory (319,528). Působením na tyto A1 receptory snižuje metabolismus zvyšováním množství K a Cl a snížením vodivosti Ca kanálů v neurální membráně buněk.

A2 receptory obsažené v hladkých svalech mozkových cév. Zde působí vazodilataci.

Prokalcitonin působí jako vazodilatátor.

Kaskáda buněčné smrti pak pokračuje dalšími procesy. K započetí apoptózy a tím ke smrštění buňky, kondenzaci jejího jádra, fragmentaci internukleosomální DNA a vzniku apoptotických tělísek, jsou zapotřebí extracelulární a intracelulární děje, které na sebe vzájemně navazují a ovlivňují se (37).

V buňce dochází k mitochondriální poruše, kdy dojde k narušení buněčné homeostázy deplecí ATP, tvorbě volných kyslíkových radikálů a uvolnění kalcia. Dále dojde k uvolnění cytochromu C z vnitřní membrány do cytosolu buněk. Aktivace antiapoptotic–proteasy děj blokuje (bcl-2), proapoptotické faktory děj potencují. Cytochrom C spolu s ATP a apoptotic–proteasa aktivačním faktorem (Apaf1) aktivují v cytosolu caspasu 9, ta se štěpí na caspasa3 a celý proces vede k rozštěpení cytoskeletálních proteinů, aktivátorů endonukleázy, DNA reparačních proteinů (31).

Volné radikály jsou intermediární metabolické produkty s jedním nebo více nepárovými elektrony v zevní orbitě, což je důvodem jejich extrémní reaktivity. Destruují přímo buněčné struktury spouštěním beta–oxidací membránových lipidů, nebo aktivují degradační enzymy.

Mezi nejčastěji uplatňované volné radikály patří superoxidový radikál. Vzniká v mitochondriích, fagocytech. Působením superoxid dismutázy (SOD) se mění na peroxid vodíku.

Dalším hojně zastoupeným volným radikálem je hydroxylový radikál OH a feryl–hemový radikál, jehož zdrojem je hemoglobin (25) Zdrojem volných radikálů jsou nahromaděné metabolity, mitochondrie při nedostatku kyslíku, účinek xantinoxidázy, aktivované fagocyty a neutrofilů, cyklus kyseliny arachidonové, oxidace katecholaminů, působení volného železa Fe³⁺ a další metabolické procesy. Na eliminaci volných radikálů se podílí SOD (superoxiddismutáza) (61), kataláza, glutationperoxidáza, N–acetylcystein, přirozené lapače volných radikálů– scavengery – tokoferol nebo kyselina askorbová.

3.1.2 Hemodynamické zduření mozku

Charakteristický znak pediatrických TBI je difuzní hemodynamické zduření. Sekundární hemodynamické zduření mozku, neboli kongesce mozku a nitrolební hypertenze s ním související, vede k elevaci nitrolebního tlaku (ICP – intracranial pressure). Nitrolební hypertenze snižuje mozkovou perfúzi a tím vede k sekundární ischemii. Dochází ke zvyšování CBF a hyperémii mozkové tkáně.

Zvyšujícím se nitrolebním tlakem dochází k herniaci mozkové tkáně s fatálními následky pro nemocného. Na vzniku hemodynamického zduření mozku se kromě hyperémie spolupodílí i rozvoj edému mozku. Edém mozku znamená zvýšení obsahu vody v mozkové tkáni, neuronech, glii. Podle mechanismu vzniku rozeznáváme tyto typy edému mozku: vazogenní (open barrier edema), cytotoxický (closed barrier edema), intersticiální.

Způsob rozvoje edému mozku v poraněné mozkové tkáni se děje několika mechanismy. Nejprve dojde k rozvoji vazogenního edému. Vazogenní edém vzniká při poruše permeability kapilár. Podle lokalizace je buď perifokální nebo difuzní, v extracelulárním prostoru, jako následek poruchy hematoencefalické (HE) bariéry. Při vazogenním edému bílkovina prosakuje do intersticiálního prostoru, zvyšuje se onkotický tlak a tím dochází ke stahování vody dle osmotického gradientu. Následně dojde k swellingu astrocytů a dalších buněk a rozvine se cytotoxický edém. K otoku astrocytů a neuronů dojde v důsledku cytotoxického edému, kdy uvolňování glutamátu je násobeno využitím glukózy via ATPasa, s akumulací vody v astrocytech (AQP4) (6). Následně dojde k selhání iontové pumpy buněčných membrán.

Nitrolební tlak

Všechny tyto popsané mechanismy vedou, jak bylo zmíněno v úvodu, ke zvýšení nitrolebního tlaku. Lebka je polouzavřený prostor, který je rozdělen na 2 oddíly přirozenou hranicí, kterou tvoří tentorium. Proto se tyto oddíly nazývají supratentoriální od tentoria směrem kraniiální a infratentoriální od tentoria směrem kaudální. Infratentoriální oddíl komunikuje s kanálem páteřním skrze foramen magnum. Prostor v lebeční dutině zaujímá z 80% mozková tkáň, 10% likvor a 10% cévní kompartment. Platí tzv. Monroova–Kellieho doktrína, která říká, že objem intrakrania (cca 1700 ml) je neměnný a vzhledem k vysokému obsahu vody i nestlačitelný. Zvětšení kteréhokoliv kompartmentu je tedy na úkor ostatních. Objem mozkomíšního moku je u dospělého jedince 90 – 150 ml, u dětí méně, v závislosti na věku.

Likvor je produkován v chorioidálních plexech. Je to děj aktivní, i proti zvýšenému nitrolebnímu tlaku. Resorpce se děje především v Pacchioniho granulacích, které jsou vlastně chlopnovými ventily mezi likvorovým a nízkotlakým žilním kompartmentem. Otevírací – přepouštěcí tlak je asi 5 mm Hg. Při vzestupu nitrolebního tlaku (ICP) dojde k přepouštění likvoru do žilního řečiště (29).

Vaskulární oddíl má část vysokotlakou – arteriální, a nízkotlakou kapacitní – žilní. Na vzestup ICP jako první reaguje žilní (venózní) kompartment a to tak, že zmenší objem stlačitelných částí. Arteriální kompartment reaguje na vzestup ICP minimálně. Poměr mezi změnou objemu a změnou ICP se nazývá compliance. Compliance (poddajnost) vyjadřuje, jak může růst objem některého kompartmentu bez změny ICP.

Opakem compliance je elastance (pružnost), která vyjadřuje poměr změny tlaku vůči změně objemu. U zdravého člověka je objemová rezerva 10% celkového

intrakraniálního objemu. Je-li tato rezerva vyčerpána, pak i nepatrné zvětšení některého z kompartmentů může znamenat zvýšení ICP. Vyčerpaná compliance je na CT nebo MRI patrná podle zúžení komorového systému, zaniklých subarachnoidálních prostor, eventuálně přesun středočárových struktur při jednostranné lézi.

Klinicky se progredující nitrolební hypertenze projeví cefaleou, nauseou, vomitem, kvantitativní poruchou vědomí, neurologickými příznaky z temporálního či okcipitálního konu. Při déletrvající nitrolební hypertenzi se objeví městnání papil zrakových nervů na vyšetření očního pozadí.

Monitorace ICP

indikace monitorace ICP:

1. GCS 8 a méně

- a) s abnormitou na CT (kontuze, krvácení, edém, . . .)
- b) bez abnormity na CT, pak by měly být přítomny 2 a více z následujících podmínek:
 - věk > 40 let,
 - systémový tlak <90 mm Hg, decerebrační, dekortikační postura

2. neurologická deteriorace

3. poranění dalšího orgánu

4. po odstranění nitrolební expanze – v indikovaných případech při nutnosti řízené plicní ventilace

Většina pracovišť, kde se monitorace ICP provádí má drobné modifikace toho doporučení. Záleží na historických zkušenostech toho kterého pracoviště. V hlavních bodech je výše uvedené doporučení respektováno. Relativní kontraindikací je koagulopatie.

Přímá monitorace nitrolebního tlaku je možná epidurálními, subdurálními, nitromozkovými nebo ventrikulárními čidly. Přínosem monitorace ICP je znalost nitrolebního tlaku v reálném čase a možnost rychle terapeuticky reagovat na jeho nárůst. Čidlo je vhodné ponechat ne déle než 5–10 dní. Při hodnocení ICP je třeba si všimnout nejenom číselné hodnoty, ale také křivky. A–vlny (plateau waves) jsou elevace ICP na hodnoty kolem 40 mm Hg po dobu 10–30 minut. Tyto A–vlny jsou zapříčiněny vazodilatací a mají nepříznivý prognostický význam. B–vlny jsou obrazem kolísání ICP až k 60 mm Hg a znamenají vyčerpanou compliance, prognosticky jsou méně nepříznivé než A–vlny. C–vlny jsou rychlé výkyvy tlaku, nasedají na základní vysoké ICP (29). Další přínosnou monitorací je sledování saturace oxyhemoglobinu v jugulárním bulbu. Nízká arteriovenózní diference znamená nepříznivou nízkou spotřebu kyslíku mozkiem. Další možností je monitorace tkáňové oxymetrie, mikrodialýza (29).

Monitorace ICP je miniinvazivní zákrok, čidlo je velmi tenké, opatřeno na konci membránou, která snímá tlak. Zavádí se z malého návrtnu frontálně před koronárním švem, zpravidla vpravo. Po perforaci tvrdé pleny se zavádí maximálně 15 mm hluboko. Pokud je kontuze čelního laloku, je na zvážení a praxi každého pracoviště, zda čidlo zavede ke kontuzi či do druhé strany.



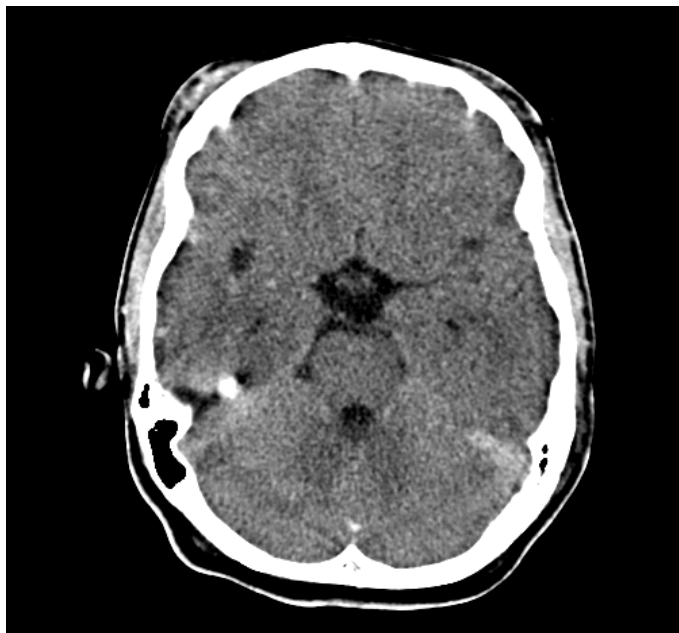
Obrázek 3.1 - Ukázka zavedení nitrolebního čidla ICP Codman Bolt Kit



Obrázek 3.2 - Zavedení čidla na měření nitrolebního tlaku na CT snímku.
Čidlo je zavedeno frontálně zleva. Čidlo Codman Bolt Kit

3.1.3 Axonální poranění

Rozsah poškození axonů (TAI – traumatic axonal injury) závisí na síle primárního inzultu a na typu poranění, zda bylo fokální či difuzní. Etiologie TAI může být i hypoxicko–ischemická. Poškození axonů postihuje i oběti shaken baby syndromu. Mechanismus poškození axonů je v obou případech stejný. Proces poškození se nazývá sekundární axonotomie a probíhá dvěma cestami. První je zvýšení axolemální permeability a influx kalcia, druhá je porucha axoplasmatického flow spojená s cytoskeletálními abnormalitami.



Obrázek 3.3 - CT snímek v axiální rovině. DAI- difuzní axonální poranění, jsou patrná četná petechiální krvácení. Dítě sražené autem.

3.1.4 Zánětlivá odpověď a regenerace

Zánětlivá reakce je odpovědí na imunologický stres způsobený traumatem. V místě léze se uvolňují lokální prozánětlivé buňky – neutrofilů, makrofágy, dále se spolupodílí NF- κ B, TNF- α , interleukin -1 β , interleukin 10, eikosanoidy (31). Tyto látky jsou pak detekovatelné v mozkomíšním moku.

Poruchu hematoencefalické bariéry předchází influx leukocytů. U vyvíjejícího se mozku je influx leukocytů dvakrát větší než u dospělého mozku. Rovněž zánětlivá odpověď je větší u fokálního poranění CNS než u difúzního poranění CNS. Regenerace je reparační fází zánětu a má za úkol ohraničit poraněnou tkáň.

Reparace je aktivována spolu s aktivací zánětlivých mechanismů. Eliminuje poškozené buňky, aktivuje fibroplastické mechanismy, angiogenezi, regeneraci a remodelaci tkání. Mozkové buňky jsou neregenerující, proto jako výsledek regeneračního procesu dochází k fibrotickým změnám v místě poškození CNS úrazem.

Z výše uvedeného vyplývá nutnost rychle terapeuticky ovlivnit dobu po primárním poranění CNS. Optimální by bylo nalezení takového biomarkeru, jehož stanovení a správná interpretace dynamiky hladiny umožní rozpoznat rizikové dětské pacienty pro sekundární poranění CNS a podle toho pak cílit vyšetřovací metody a léčbu.

Biomarkery, u kterých je zkoumána možnost využití jako prediktorů tíže poranění CNS jsou protein S100B, NSE (nespecifická enolaza – neurony), GFAP (glial fibrillary acidic protein – astrocyty), Tau protein – stabilita axonálních a dendritických mikrotubulů, NMDA receptory – oligodendrocyty, astrocyty. Rovněž se zkoumá využití Apolipoproteinu E jako prediktoru následků poranění CNS. (14)

Požadavky na optimální biomarker jsou: vysoká specificita i senzitivita pro mozkovou tkáň, měl by být okamžitě detekovatelný v séru po poranění CNS, jeho vyšší hladina v séru by měla odpovídat závažnosti poranění CNS, měl by mít nízkou rozdílnost hladin podle pohlaví a věku a možnost být spolehlivě detekován. Protein S100B vstupuje do séra buď přímo porušenou hematoencefalickou bariérou nebo cestou cirkulace mozkomíšního moku. Je metabolizován v ledvinách a z těla vyloučen močí. Má vysokou specifitu i senzitivitu. Je měřitelný v séru a zůstává i po odběru dlouho stabilní, aniž by bylo nutno jej centrifugovat nebo zmrazit. Vyšetření sérové hladiny proteinu S100B je hrazeno zdravotními pojišťovnami.

4 S100B protein

Kalcium působí jako messenger regulující celou řadu buněčných procesů. Jeho signalizační síť je složena z mnoha molekulárních součástí včetně velké skupiny Ca-vázejících proteinů (28).

Skupina proteinů S100 představuje největší podskupinu a v poslední době se k ní zaměřuje stále větší pozornost pro svoji buněčnou a tkáňovou specificitu. Jedinečným rysem těchto proteinů je lokalizace jeho členů v různých buněčných kompartmentech, ze kterých se mohou uvolnit podle aktivace Ca a přenést Ca signál interakcí s různými cíly, specifickými pro každý protein S100.

Někteří členové skupiny S100 jsou dokonce uvolňováni z buněk užívajících extracelulární, cytokine-like činnosti částečně cestou povrchových receptorů RAGE (receptor for advanced glycation endproducts) s parakrinním efektem, např. na neuronech, a tím podporují jejich přežití během vývoje a nebo po poranění.

Podskupina S-100B protein je termolabilní kalcium-vázející kyselý protein o molekulové hmotnosti 21000 (21 kDa, jako dimer). Vyskytuje se jako součást heterodimeru S100A1B (protein glie) nebo homodimeru S100BB.

Vlastní podjednotka S100beta (S100B) je tvořena 91 aminokyselinami, strukturálně je podobná podjednotce S100alfa (S100A). Koncentrace podjednotky S100B v mozku (astroglie) je 30 – 100x vyšší než v ostatních tkáních. Alternativním názvem je „Astrocyte-derived growth factor“ a řadí se mezi cytokiny.

S-100 protein byl poprvé popsán v centrálním nervovém systému. Vysoká hladina S100B (S100B, beta-beta dimer) se nachází v nervové tkáni v gliálních a Schwannových buňkách, adipocytech, pouze v gliálních buňkách je homodimer složený z alfa-podjednotek.

95 % zdravých dospělých má hodnoty proteinu S100 v séru nižší než 0,1 µg/l (medián 0,04 µg/l).

V dospělém věku nejsou známy věkové nebo pohlavní rozdíly hodnot. U pacientů s benigními tumory jsou koncentrace S100 jen mírně zvýšené, podobně jako u nemocných s malignitami. Medián hodnot S100 u nemocných s benigními nemocemi plic, gastrointestinálního (GIT) a urogenitálního traktu, stejně jako u pacientů s autoimunitními nemocemi, je blízký mediánu hodnot zdravých dospělých.

Koncentrace jen výjimečně dosahuje výše 0,4 µg/l. Diagnostické potíže může způsobit závažná bakteriální infekce (např. u pacientů hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče). U některých nemocných se závažnými bakteriálními infekty může hodnota S100 dosáhnout i 2,0 µg/l. K mírné elevaci hodnot proteinu S100 dochází při jaterní cirhóze a ledvinné nedostatečnosti. S vysokými koncentracemi S100 se můžeme setkat při rozsáhlých srdečních infarktech. S výjimkou maligního melanomu nedochází u pacientů se solidními maligními tumory k výrazné elevaci koncentrace proteinu S100.

Destrukce nervové tkáně a neurodegenerativní postižení mají za následek uvolnění proteinu S100 z astrocytárních gliových buněk a elevaci jeho hladiny v likvoru. Pokud dojde zároveň k poškození hematoencefalické bariéry, pronikne protein S100 do systémové cirkulace a v krvi se zjistí zvýšené hodnoty proteinu S100.

Zvýšené koncentrace S100 proteinu v séru se detekují u mozkových traumat, cerebrálních ischemií jakékoli etiologie, infekcí mozku, hypoxického poškození CNS po srdeční zástavě nebo kardiochirurgických operacích v mimotělním oběhu. Při akutním poškození mozku dojde ke zvýšení S100 v séru během několika málo hodin a maximálních

koncentrací se dosáhne za jeden až tři dny. Při nekomplikovaném průběhu hojení dojde k návratu na fyziologické hodnoty během jednoho týdne. Dosažení maximálních hodnot S100 v séru je po ischemické cévní mozkové příhodě delší ve srovnání s hemorhagickou nebo hypoxickou lézí a traumaty mozku.

Více studií prokázalo u pacientů s traumaty mozku, krvácením do mozku, ischemickým poškozením mozku, těsnou korelaci mezi hodnotou S100 v séru a objektivním nálezem poškození mozku při vyšetření počítačovou tomografií (CT), klinickým stavem nemocných a krátko– i střednědobou prognózou schopnosti rehabilitace po příhodě. V séru pacientů s neurodegenerativními nemocemi, autoimunitními nebo psychiatrickými onemocněními nebyly pozorovány zvýšené koncentrace S100. Naproti tomu koncentrace S100 v likvoru byly opakovaně zvýšené ve studiích s pacienty trpících Alzheimerovou nemocí, Creutzfeld–Jakobovou chorobou, při exacerbaci roztroušené sklerózy, u nemocných se syndromem Guillain–Barré, při bakteriálních infekcích CNS a u nemocných s některými psychiatrickými diagnózami. U takových nemocných se doporučuje stanovení proteinu S100 v séru a likvoru zároveň, abychom zachytili posun fyziologického poměru 18:1 (likvor : sérum) (49).

Souhrnně lze říci, že co nejčasnější stanovení proteinu S100 je doporučeno u všech akutních poškození CNS, a to i při negativním nálezu na CT hlavy, aby bylo možné co nejdříve zachytit poškození CNS. Opakované (sériové) měření se doporučuje pro kontrolu klinického vývoje a stanovení prognózy.

4.1 Úloha proteinu S100B v metabolismu

Biologická role není zcela objasněna. Je považován za cytokin produkovaný astrocyty, který ovlivňuje vývoj buněk centrálního nervového systému. Má neurotrofní efekt během vývoje i během regenerace nervů. Vzhledem ke schopnosti vázat kalcium se přepokládá jeho spoluúčast na tvorbě struktur mikrotubulů.

Pravděpodobnými funkcemi proteinu S100B mohou být:

- řízení buněčného cyklu (účast v signální transdukci při regulaci růstu a diferenciaci)
- řízení vyžívání mozku u savců
- podpora životnosti a morfologické diferenciaci neuronů, prodlužování neuritů
- regulace proliferace glie
- extracelulární mediátor diferenciaci neuronů

Destrukce nervové tkáně má za následek uvolnění proteinu S100 z astrocytárních gliových buněk a zvýšení jeho hladiny v mozkomíšním moku. Pokud dojde zároveň k poškození hematoencefalické bariéry, pronikne protein S100 do systémové cirkulace a v krvi se zjistí zvýšené hodnoty S100B.

Vysoká vstupní sérová hladina proteinu S100B časně po úrazu odráží buněčné poškození a zvyšující se permeabilitu hematoencefalické bariéry (blood–brain barrier–BBB). Je tedy ukazatelem rizikových nemocných ohrožených rozvojem sekundárního poranění CNS (56).

Naproti tomu dynamika kolísání hladin proteinu predikuje míru trvalého poškození CNS a trvalý neurodeficit. Míra trvajících postižení nekoreluje s tíží úrazu (54).

4.2 Využití proteinu S100B v klinické praxi

S100B je jako možný marker postižení CNS následkem úrazu zkoumán již několik let u dospělých pacientů. Je jen málo prací na toto téma u pacientů dětských. U dospělé populace je normální hladina proteinu v séru konstantní ve všech věkových kategoriích. Naproti tomu u dětí jeho hladina kolísá, odráží se zde neurotropní vliv proteinu na vyvíjející se mozek.

Rozhodovací limit, tzv. cut–off hodnota proteinu S100B při použití analytického systému Elecsys Roche Diagnostics u dospělých osob, je 0,105 µg/l. U dětí jsou hladiny proteinu S100B vyšší a liší se podle věku (47).

Normální hodnotu sérové hladiny proteinu S100B u dětí pro daný věk jsme použili výsledky z práce italských autorů Gazzolo et al (2003) (21). Ti ze vzorků krve 1000 zdravých dětí ve věkovém rozmezí 0 – 15 let sestavili křivku normálních sérových hladin proteinu S100B pro daný věk. První pokles hladiny je mezi 2. – 7. rokem věku, je následován vzestupem od 7. – 13. roku věku. Druhý pokles je mezi 14. – 15. rokem věku. Dívky mají vyšší hladinu než chlapci. Medián a rozsah hodnot S100B pro 0. – 1. rok věku je 0,95 µg /l (medián) a 0,44 – 2,55 µg/l (rozsah hodnot) jsou signifikantně vyšší, než medián a rozsah hodnot u dětí 2 – 7 letých, kde činí medián 0,73 µg/l a rozsah hodnot může být 0,44–1,06 µg/l. Nejvyšší individuální koncentrace S100B proteinu byly zjištěny u dětí v prvním roce života a mezi 9. a 10. rokem života (21)

Od 16. roku věku se norma přibližuje dospělým. Fyziologické kolísání hladin podle věku je dáno jednou z funkcí proteinu S100B – řízení vyžívání mozku u savců.

Vyšetření proteinu S100B je plně hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění (Seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami platný od 1. 1. 2006, kód vyšetření 81717).

Metody Enzymatická imunoassay (EIA), radioimunoassay (RIA), imunoradiometrické stanovení (IRMA), luminiscenční metody (LIA), elektrochemiluminiscence (ECLIA). Většina komerčních souprav pro stanovení proteinu S100B používá mono– nebo polyklonální protilátky proti jeho beta–podjednotce a detekují tak izoformy S100A a S100B. Existují i metody, které umožňují detailní rozlišení jednotlivých podtypů S100

5 Metodika a materiál

Metodika:

Od roku 2004 do roku 2008 bylo na našem JIRP pro kraniocerebrální poranění hospitalizováno celkem 99 nemocných dětí ve věku od 0 do 18 let. T tohoto celkového počtu bylo 26 polytraumat.

Do souboru byli zahrnuti:

- Dětské pacienty s monotraumatem CNS, hospitalizovaní na naší JIRP v letech 2004 – 2008.
- Věk nemocných dětí byl od 0 do 17 let.
- Podepsaný informovaný souhlas zákonného zástupce dítěte a nemocní s prokázaným nebo předpokládaným monotraumatem CNS.
- Úrazem CNS byl každý úder do hlavy projevující se klinicky změnou v neurologickém stavu.

Do souboru nebyli zahrnuti:

- pacienti, jejichž zákonný zástupce nedal souhlas se zařazením do studie
- Polytraumatizovaní pacienti
- Nemocní s historií epileptických záchvatů posledních 10 dní před úrazem
- Děti s Downovým syndromem, opožděným vývojem nebo s jakýmkoliv neurologickým onemocněním.

Polytraumatizovaní pacienti byli vyloučeni pro možnost zkreslení sérové hladiny proteinu S100B o množství uvolněné z adipocytů.

Nemocní s Downovým syndromem mají normálně zvýšenou hladinu proteinu S100B. Ze souboru byly vyloučeny také děti s frakturami dlouhých kostí nebo kontuzí hrudní stěny. Bylo publikováno několik studií ze kterých vyplývá, že kostní dřev je potencionálním extracerebrálním zdrojem proteinu S100B. Hladinu S100B zvyšují i popáleniny kůže (36).

K ohodnocení tíže primárního poranění CNS byla použita škála GCS pro děti od 5 do 17 let (tabulka 5.1) a pro děti od 0–4 let byla použita modifikovaná škála GCS pro děti mladší 4 let (tabulka 5.2).

Pro zhodnocení konečného klinického stavu pacienta jsme využili hodnotící škály GOS (tabulka 5.3).

Tabulka 5.1 – GCS pro nemocné starší 4 let

GCS – otevření očí	spontánní	4
	na oslovení	3
	na bolest	2
	neotevře	1
– verbální odpověď	orientovaná	5
	zmatená	4
	nepřiměřená	3
	nesrozumitelná	2
	žádná	1
– motorická odpověď	vyhoví	6
	lokalizuje bolest	5
	odtáhne se	4
	flexe	3
	extenze	2
	žádná	1

Maximální GCS je 15, minimální hodnota jsou 3.

Tabulka 5.2 – Modifikace verbální odpovědi GCS pro nemocné mladší 4 let

GCS u dětí < 4 let modifikace – verbální odpověď

směje se otáčí se za zvukem, sleduje předměty	5
utišitelný pláč nebo neadekvátní interakce	4
nekonstantně utišitelný pláč nebo sténání	3
neutišitelný pláč nebo neklid	2
žádná reakce	1

Tabulka 5.3 – GOS

GOS – Glasgow Outcome Scale

dobrá úzdrava, minimální deficit	5
schopen vykonávat aktivity běžného života, schopen pracovat v chráněných podmínkách	4
nutnost pomoci v běžných denních aktivitách, závislý	3
vegetativní stav	2
smrt	1

Protokol monitorování pacienta

- Mechanismus úrazu
- GCS bezprostředně po úrazu, tj. ze záznamů záchranné služby nebo při příjmu
- Neurologický status po úrazu – ze záznamů záchranné služby, od rodičů
- Neurologický status při přijetí – pokud došlo ke změně
- Nález na CT
- NCH intervence – typ intervence
- Sérové hladiny proteinu S100B odebírané vždy bezprostředně po přijetí na lůžko, tj. nultá hodina a dále 6. , 12. , 24. , 36. , 48. a 72. hodinu.
- K hodnocení byla odebírána srážlivá krev.
- Měření bylo provedeno metodou elektrochemiluminiscenčního imunostanovení ECLIA na přístroji Elecsys 2010 firmy Roche.

Sendvičový princip testu:

Celková doba stanovení je 18 minut.

- 1. inkubace: 20 μ l vzorku, biotinylovaná monoklonální protilátka proti S100 a monoklonální protilátka proti S100, značená rutheniovým komplexem a reagují za tvorby sendvičového komplexu.
- 2. inkubace: Po přidání mikročástic, potažených streptavidinem, se komplex váže na pevnou fázi prostřednictvím interakce mezi biotinem a streptavidinem.
- Reakční směs je nasáta do měřicí komůrky, kde jsou mikročástice zachyceny magnetickým polem na povrchu elektrody. Nenavázané složky jsou odstraněny roztokem ProCell. Přivedené napětí na elektrodě vyvolá chemiluminiscenční emisi fotonů, která je změřena fotonásobičem.
- Výsledky jsou vyhodnoceny z kalibrační křivky, která je specificky vytvořena pro přístroj 2–bodovou kalibrací a master křivky, dodávané v čárovém kódu reagentie.

GOS bylo hodnoceno 3 měsíce po úrazu.

Materiál – Soubor pacientů:

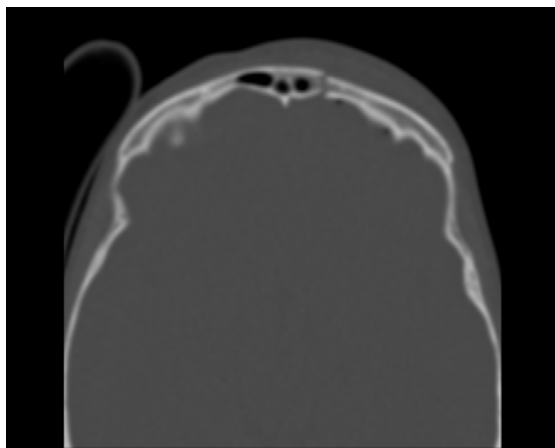
Soubor představovalo celkem 39 nemocných dětí s úrazem hlavy ve věku od 0 (novorozenci) do 17 let. Průměrný věk byl 8,94 roku. Poměr pohlaví M : F byl v našem sledovaném souboru byl 31 : 8, tzn. téměř 4x více chlapců. Převaha chlapců nad děvčaty při úrazech odpovídá i dlouhodobým statistickým údajům. Vstupní GCS bylo od 3 do 14, průměrná hodnota vstupního GCS byla 7,538. Průměrná hodnota GOS byla 4,17 (viz tabulka 5.4).

Zastoupení jednotlivých poranění (někteří nemocní měli současně více poranění):

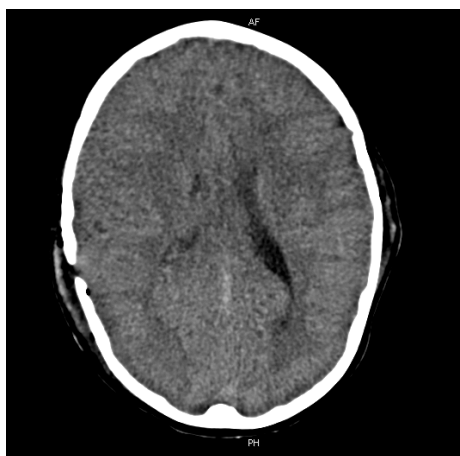
komoce mozková (CT nebylo provedeno)	– 10
kontuze mozkového parenchymu, verifikovaná dle CT	– 20
zlomenina baze lebni – verifikovaná dle CT a klinických známek likvorey	– 8
lacerace mozkového parenchymu – – verifikovaná dle CT a nebo zjištěné během revize rány	– 4
nitrolebni krvácení verifikované dle CT	
– epidurální	– 2
– subdurální	– 2
– subarachnoidální	– 2
– intracerebrální – parenchymové bez provalení do komorového systému	– 2
– intracerebrální s provalením do komorového systému	– 0
– jen komorové krvácení	– 1

Mechanismus úrazu:

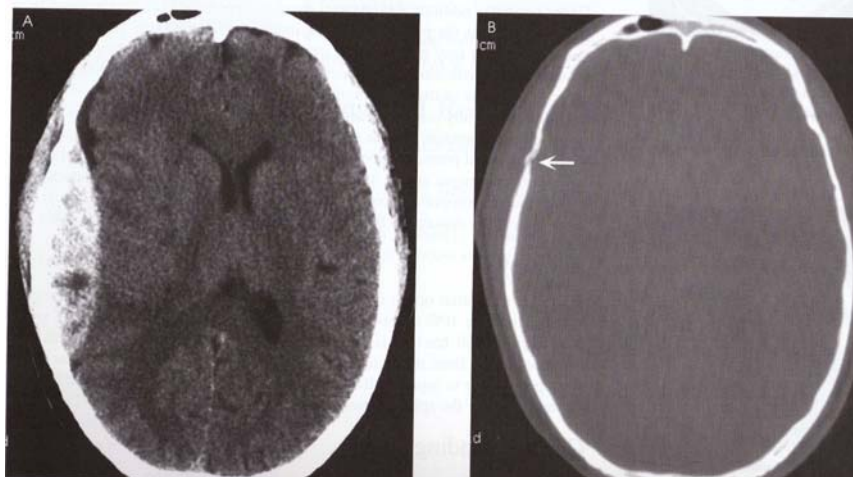
– autonehoda – spolujezdec	– 14
– chodec sražený autem	– 10
– sportovní aktivity (lyže, kolo, bobová dráha)	– 8
– doma (pád z výšky)	– 3
– kousnutí psem doma	– 2
– škola (pád)	– 2



Obrázek 5.1 - CT snímek kostního okna v axiální rovině. Frontobazální poranění jako následek autonehody, pneumocefalus



Obrázek 5.2 - Defekt lbi způsobený pokousáním psem, lacerace tvrdé pleny, pneumocefalus, edém pravé hemisféry, téměř zaniklá pravá postranní komora vlivem edému



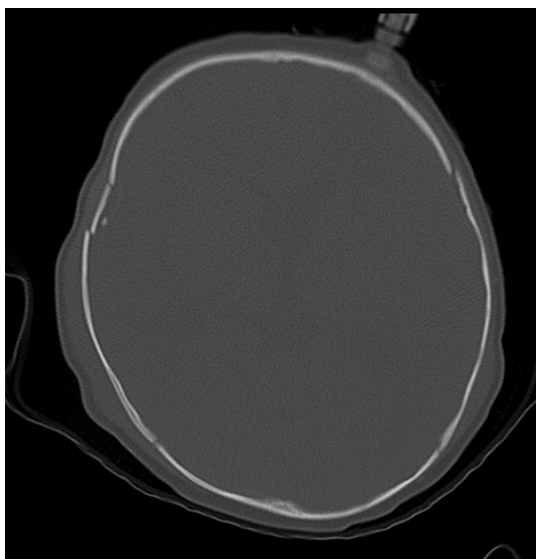
Obrázek 5.3 - CT snímek vlevo, vpravo CT kostní okno, axiální rovina.
 Epidurální hematom temporoparietálně vpravo.
 Šipka na obrázku vlevo ukazuje fisuru lbi, která byla příčinou epidurálního krvácení



Obrázek 5.4 - CT snímek, axiální rovina. Subdurální hematom fronto-temporo-parietálně vlevo, prokrváčená kontuze mozkové tkáně frontálně vlevo. Úraz způsobil pád ze 4. patra



Obrázek 5.5 - CT snímek, axiální rovina.
Tentýž pacient jako na předchozím obrázku 5.4 po dekompresivní kraniektomii



Obrázek 5.6 - CT kostní okno. Mnohočetné zlomeniny kalvy temporálně oboustranně, drobný kostní úlomek temporálně vpravo pod vpáčenou kostní ploténkou, vlevo frontálně je patrný fixační šroub čidla na měření nitrolebního tlaku. Projasnění okcipitoparietálně oboustranně jsou lebeční švy.



Obrázek 5.7 - CT snímek. Pacient stejný jako na předešlém obrázku 5.6 CT snímku kostního okna. Na tomto CT snímku je vidět krev v okcipitálních tozích obou postranních komor, pneumocefalus frontotemporálně vpravo, jako následek dopravní nehody.



Obrázek 5.8 - CT snímek, axiální rovina. Krvácení v subarachnoidálních prostorech, krvácení ve IV. komoře

Tabulka 5.4 – Souhrnná tabulka všech nemocných dětí ze souboru řazených dle věku vzestupně s diagnózou, typem neurochirurgické intervence, hladinami proteinu S100B, GCS a GOS

č.	věk	dg	intervence	0. hod	6. hod	12. hod	24. hod	48. hod	72. hod	GCS	GOS
1.	0	ICH, edém	revize,dek omprese, ICP	0,457	0,603	1,35	1,39	2,59	1,63	3	2
2.	1	mnohočetné lacerace mozku	revize, plastika pleny, ICP	6,54	6,23	4,41	2,98	1,112	1,101	3	2
3	2	kontuze	ICP	0,697	0,219	0,13	0,079	0,109	0,053	6	4
4	3	komoce	observace	0,095	0,093	0,093	0,091	0,09	0,089	14	5
5	3	komoce	observace	0,097	0,095	0,094	0,096	0,093	0,082	14	5
6	3	lacerace dury,kontuze	plastika	0,087	0,092	0,086	0,086	0,084	0,083	9	5
7	3	kontuze,fr.	ICP	0,884	0,084	0,038	0,026	0,043	0,045	4	4
8	5	imprese lacerace dury	revize, ICP	1,61	0,78	0,248	0,143	0,149	0,86	8	4
9	5	komoce, fisura	observace	0,14	0,094	0,092	0,092	0,091	0,091	13	5
10	5	DAI, fr. baze	ICP	0,452	0,439	0,394	0,282	0,143	0,124	3	3
11	6	kontuze	ICP	3,22	0,79	0,345	0,154	0,082	0,066	3	4
12	6	kontuze, EDH	ICP	0,273	0,131	0,088	0,061	0,035	0,022	6	4
13	6	EDH, kontuze	ICP	0,807	0,082	0,034	0,028	0,025	0,024	8	4
14	7	DAI	ICP	0,535	0,096	0,064	0,043	0,03	0,018	6	3
15	7	kontuze, SDH,	ICP	1,89	0,161	0,278	0,2	0,063	0,043	10	4
16	7	kontuze, orbita, plastika	ICP, operace	0,796	0,203	0,174	0,093	0,081	0,072	5	4
17	8	SAK		0,298	0,302	0,421	0,523	0,373	0,256	8	4
18	8	kontuze	ICP	12,98	0,711	0,413	0,316	0,302	0,296	3	3
19	9	komoce	observace	0,079	0,074	0,064	0,068	0,076	0,048	12	5
20	10	komoce	observace	0,139	0,064	0,057	0,04	0,041	0,04	14	5
21	10	komoce	observace	0,178	0,08	0,047	0,068	0,035	0,034	13	5
22	10	imprese, baze, orbita	revize, orb, ICP	1,23	0,175	0,287	0,15	0,094	0,09	5	5
23	11	komoce	observace	0,126	0,098	0,075	0,052	0,05	0,042	13	5
24	11	kontuze, mišňní léže	ICP, EVD	13,15	0,766	0,748	0,278	0,169	0,159	3	4
25	12	komoce	observace	0,081	0,083	0,085	0,072	0,068	0,062	14	5
26	12	kontuze Tsin,hemora gie v c. cal. , O roh LPK	ICP, NT	8,87	7,21	3,02	3,057	2,34	2,01	7	4
27	12	DAI, hemoragie v BG, kontuze F bilat	ICP	2,47	0,15	0,15	0,178	0,148	0,059	3	3
28	12	kontuze, edém, fr. baze, IVH	ICP,NT	0,222	0,228	0,168	0,083	0,052	0,05	3	3
29	12	kontuze, otorrhea, fr. baze	ICP	0,114	0,061	0,042	0,037	0,017	0,015	10	4
30	13	kontuze, fisura	ICP	0,965	0,561	0,324	0,121	0,098	0,062	8	5
31	13	kontuze lbi	observace	0,061	0,021	0,13	0,079	0,109	0,053	13	5
32	13	komoce	observace	0,116	0,07	0,052	0,047	0,088	0,068	13	5
33	14	krvácení do plexu	ICP	5,8	2,56	0,116	0,07	0,068	0,065	8	5

Tabulka 5.4 – pokračování

č.	věk	dg	intervence	0. hod	6. hod	12. hod	24. hod	48. hod	72. hod	GCS	GOS
34	14	DAI, hemoragie v BG, kontuze F bilat	ICP	0,997	0,265	0,132	0,084	0,081	0,068	3	4
35	15	komoce	observace	0,117	0,0894	0,054	0,058	0,051	0,05	14	5
36	16	SAK, oblič. skelet	ICP	0,347	0,274	0,074	0,084	0,079	0,075	6	5
37	16	frontobas., lacerace mozku	ICP, revize př. j	0,507	0,17	0,16	0,112	0,078	0,071	3	3
38	16	fr. baze, kontuze	ICP	2,96	0,536	0,305	0,299	0,154	0,108	4	4
39	17	kontuze mozku	ICP	2,86	2,12	0,985	0,752	0,0321	0,012	9	4

Zkratky použité v tabulce 5.4:

ICH – intracerebral haemorrhage (intracerebrální krvácení)

ICP – nitrolební tlak, zde myšlena monitorace ICP

DAI – diffuse axonal injury (difúzní axonální poranění)

SAK – subarachnoidální krvácení

BG – bazální ganglia

O roh LPK – okcipitální roh levé postranní komory

kontuze F bilat – kontuze frontálního laloku oboustranně

T sin – temporálně vlevo

c. cal – corpus calosum

Typ neurochirurgické intervence:

implantace čidla ICP – 26x

Neurotrend – 2x

zevní komorová drenáž (EVD) – 1x

kraniotomie s ošetřením zdroje krvácení,
revize přední jámy lební, event. plastika tvrdé pleny – 7x

bez intervence – 11x

Pro měření nitrolebního tlaku bylo použito čidlo ICP bolt kit Codmann s fixačním šroubem. Návrť byl standardně prováděn frontálně vpravo nebo vlevo ve střední pupilární čáře 2–3 cm před koronárním švem. Volba strany záležela na stavu krania, pokud to bylo možné, zaváděli jsme čidlo ICP rutinně zprava. Děti do jednoho roku věku nemají obvykle dostatečnou tloušťku kosti, aby šlo použít fixační šroub, proto u dětí do 1 roku věku jsme provedli návrť buď do čelního hrbolu s následnou aplikací fixačního šroubu a zavedení

čidla, nebo jsme použili ICP basic kit Codmann (bez šroubu) ze standardního návrtu frontálně. Následně jsme čidlo kalibrovali na nulu proti atmosférickému tlaku. Kalibrace byla standardně prováděna při ponoření čidla do stříkačky o obsahu 2 ml.

K měření tkáňové perfuze bylo použito čidlo Hemedex Codmann, zavedeno buď dorzálně od čidla ICP nebo druhostranně, rovněž z návrtu.

Zevní komorová drenáž byla prováděna z návrtu pomocí ručního trepanu frontálně vpravo, 2 cm od střední čáry a 2 cm před koronárním švem. Komorový katétr jsme použili Bactiseal Codmann. Katétr je sycený antibiotikem pro zabránění pooperačním infekčním komplikacím.

Kraniotomie byla prováděna vysokootáčkovým kraniotomem, standardně, s pomocí 1 až 4 trepanačních návrtů tak, aby nedošlo ke zkreslení hladin proteinu nešetným chirurgickým zákrokem. Kost nebyla ponechána na svalové stopce, byla zcela vyjmuta.

Plastiku tvrdé pleny jsme prováděli buď vlastním periostem nebo svalem, nebo jsme použili komerčně vyráběné náhražky tvrdé pleny. Nebyla nalezena studie, že by komerčně vyráběné náhrady tvrdé pleny měly vliv na hladinu proteinu S100B v séru, CSF nebo moči.

Kostní ploténka, pokud byla vracena, byla fixována silonovými kostními stehy nebo titanovými dlažkami. V případě přední jámy lební byly použity dlahy Synthes, Bioplate.

Celý soubor pacientů jsme rozdělili do skupin podle GOS (tabulky 5.5 a 5.6). GOS 5 a 4 hodnotíme jako dobrý výsledek, GOS 3 a 2 jako neuspokojivý výsledek.

Tabulka 4.5 – Skupina nemocných s GOS 4–5 (pro větší přehlednost jsou hodnoty S100B v tabulce jen 0., 6. a 72. hod)

Diagnosa	0. hod	6. hod	72. hod	GCS	GOS
komoce	0,14	0,064	0,04	14	5
komoce	0,12	0,0894	0,05	14	5
komoce	0,08	0,083	0,062	14	5
komoce	0,1	0,093	0,089	14	5
komoce	0,1	0,095	0,082	14	5
komoce, fisura	0,14	0,094	0,091	13	5
komoce	0,12	0,07	0,068	13	5
komoce	0,18	0,08	0,034	13	5
komoce	0,13	0,098	0,042	13	5
komoce	0,08	0,074	0,048	12	5
kousnutí psem, lacerace dury	0,09	0,092	0,083	9	5
krvácení do plexu	5,8	2,56	0,065	8	5
kontuze, fisura	0,97	0,561	0,062	8	5
SAK, oblič. skelet	0,35	0,274	0,075	6	5
impres, baze, orbita	1,23	0,175	0,09	5	5
intoxikace alkoholem, kontuze lbi	0,06	0,0219	0,053	3	5
kontuze, SDH,	1,89	0,161	0,043	10	4
kontuze, otorhea, fr. baze	0,11	0,061	0,015	10	4
kontuze mozku	2,86	2,12	0,012	9	4
SAK	0,3	0,302	0,256	8	4
impres. fr P. , lacerace dury, ICP	1,61	0,78	0,86	8	4
EDH, kontuze	0,81	0,082	0,024	8	4
kontuze Tsin, hemoragie v c. cal. , O roh LPK	8,87	7,21	2,01	7	4
nitrolební poranění	0,7	0,219	0,053	6	4
KCP	0,27	0,131	0,022	6	4
kontuze, orbita, plastika	0,8	0,203	0,072	5	4
KCP	0,88	0,084	0,045	4	4
fr. Baze , kontuze	2,96	0,536	0,108	4	4
DAI, hemoragie v BG, kontuze F bilat	1	0,265	0,068	3	4
kontuze	3,22	0,79	0,066	3	4
kontuze, míšňí léze	13,2	0,766	0,159	3	4
DAI, hemoragie v BG, kontuze F bilat	2,47	0,15	0,059	3	4
kontuze, edém, fr. baze, IVH	0,22	0,228	0,05	3	4

Tabulka 4.6 – Skupina nemocných s GOS 2– 3

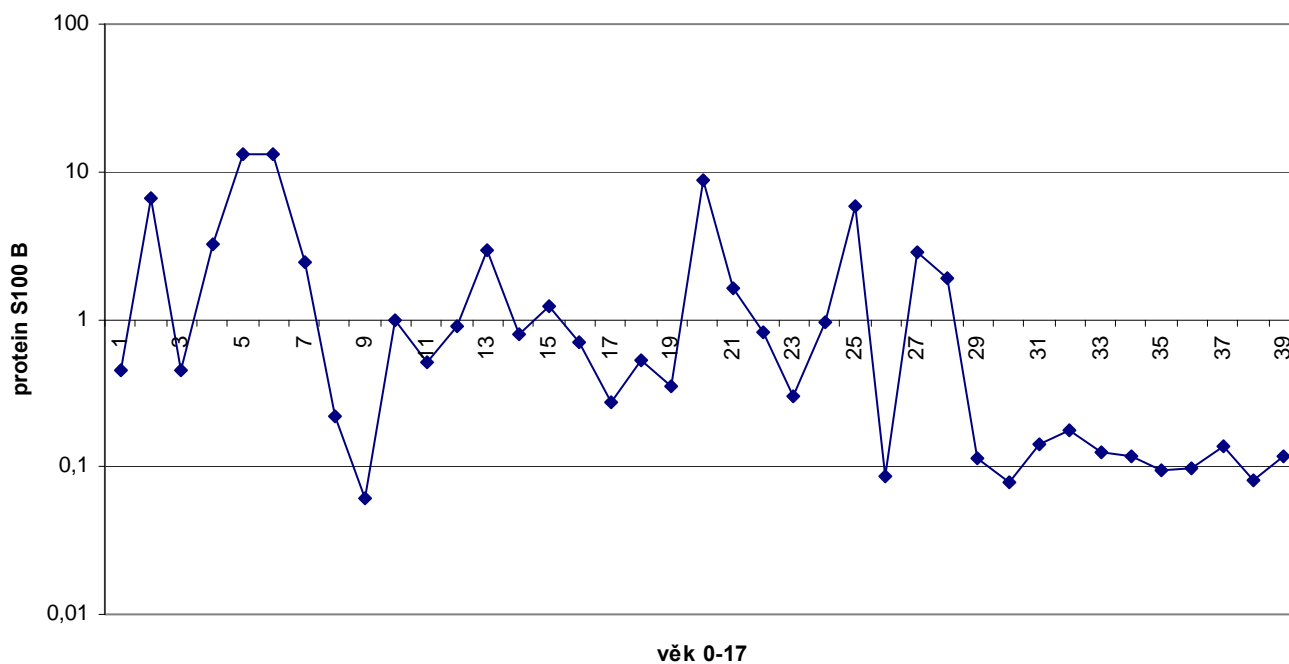
diagnoza	0. hod	6. hod	72. hod	GCS	GOS
DAI	0,535	0,096	0,018	6	3
frontobas. ,lacerace mozku	0,507	0,17	0,071	3	3
polytrauma,kontuze	12,98	0,711	0,296	3	3
DAI,fr baze	0,452	0,439	0,124	3	3
mnohočetné lacerace mozku	6,54	6,23	1,101	3	2
ICH,edém	0,457	0,603	1,68	3	2

Při sledování hodnot proteinu S100B v čase jsme zjistili , že průměrná vstupní hodnota hladiny proteinu S100B byla 1,878 $\mu\text{g} / \text{l}$, maximum bylo 13,15 a minimum 0,061. Průměrná výstupní hladina proteinu S100B byla 0,222 s minimem 0,012 a maximem 2,01.

Popis grafů

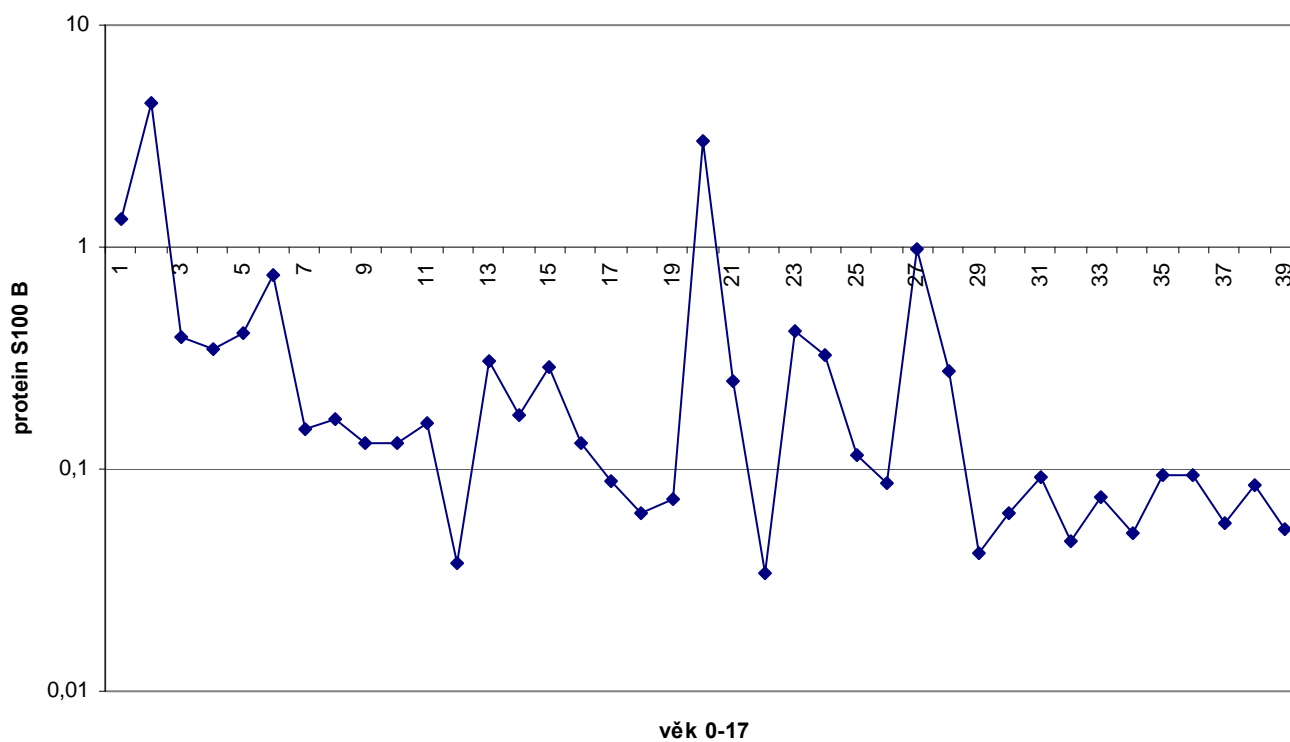
Obrázek 5.1 je logaritmickým grafem hladiny proteinu S100B bezprostředně po úrazu u všech nemocných. Na ose x jsou vyneseni všichni pacienti podle věku vzestupně, na ose y je hodnota sérové hladiny proteinu S100B nultou hodinu, tedy bezprostředně po přijetí na naše oddělení.

Z grafu je patrná diverzita hodnot proteinu S100B dle úrazu. Normální vstupní hodnoty proteinu S100B jsou nalezeny u 5 nemocných.



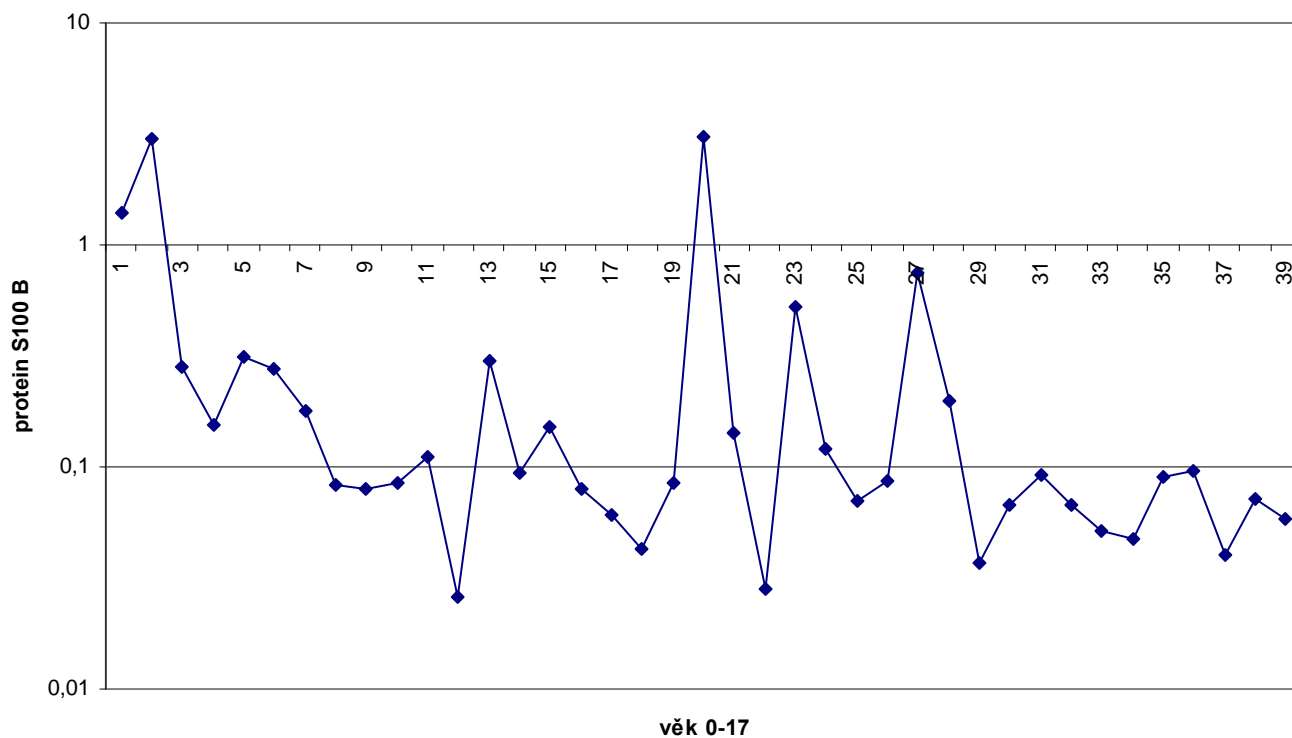
Obrázek 5.1 – logaritmický graf hladin proteinu S100B u všech nemocných 0. hodinu

Obrázek 5.2 je logaritmickým grafem hladiny proteinu S100B 12. hodinu po přijetí na JIRP. Normální hodnoty jsou nalezeny u 16 nemocných.



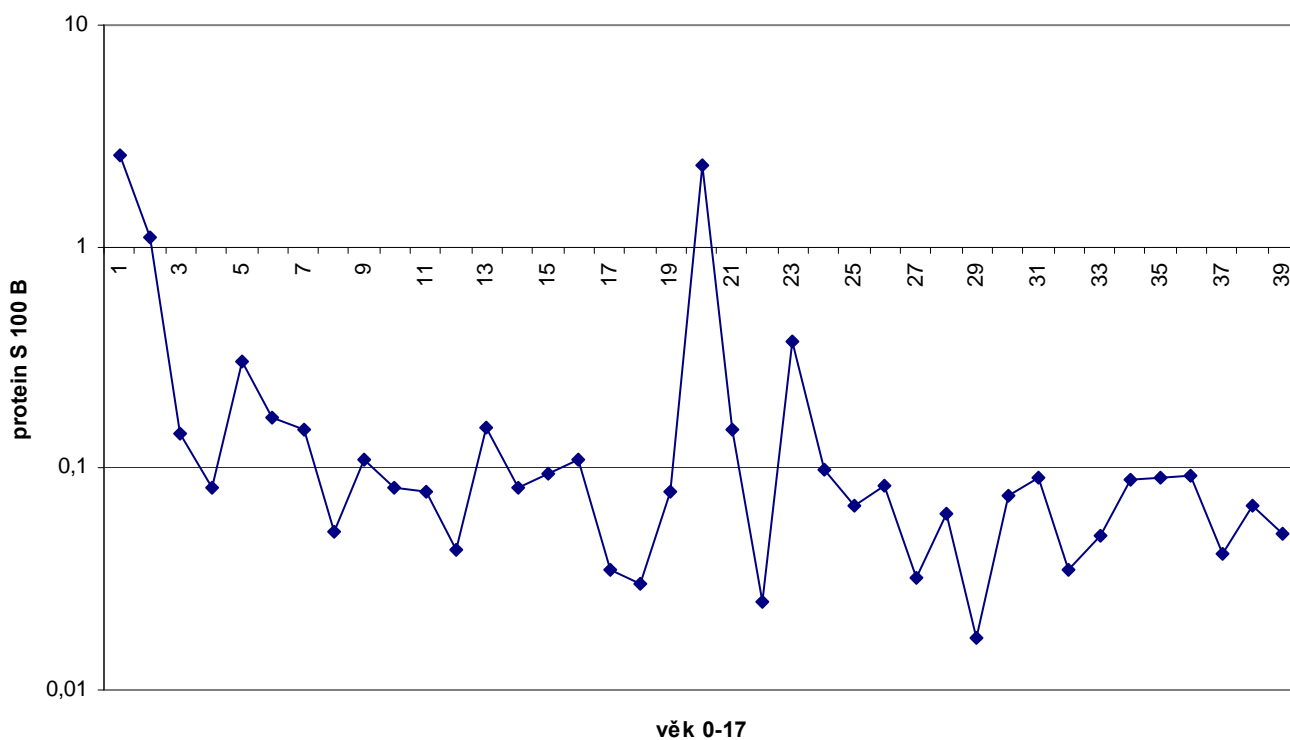
Obrázek 5.2 – Hladiny proteinu S100B u všech nemocných 12. hodinu

Obrázek 5.3 ukazuje hladiny proteinu S100B 24. hodinu po přijetí na JIRP. Normální hodnoty jsou nalezeny u 21 nemocných.



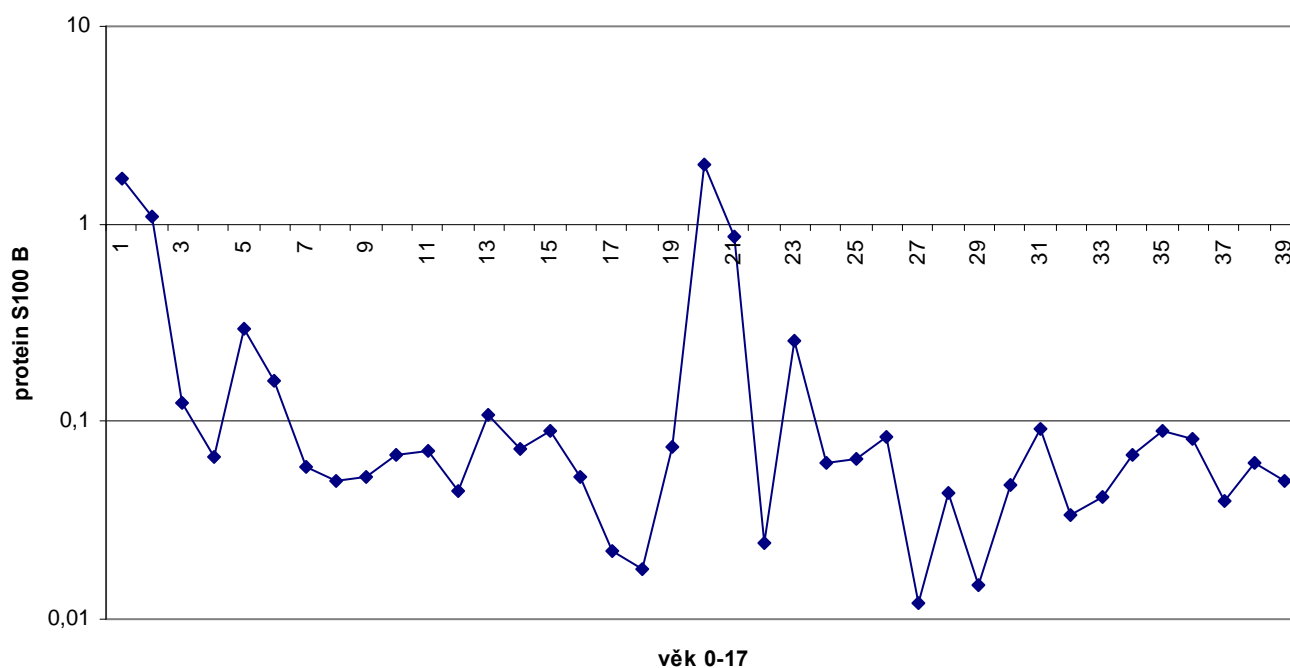
Obrázek 5.3 – Hladiny proteinu S100B u všech nemocných 24. hodinu

Obrázek 5.4 ukazuje hladiny proteinu S100B 48. hodinu po přijetí na JIRP. Normální hodnoty jsou nalezeny u 26 nemocných.



Obrázek 5.4 – Hladiny proteinu S100B u všech nemocných 48. hodinu

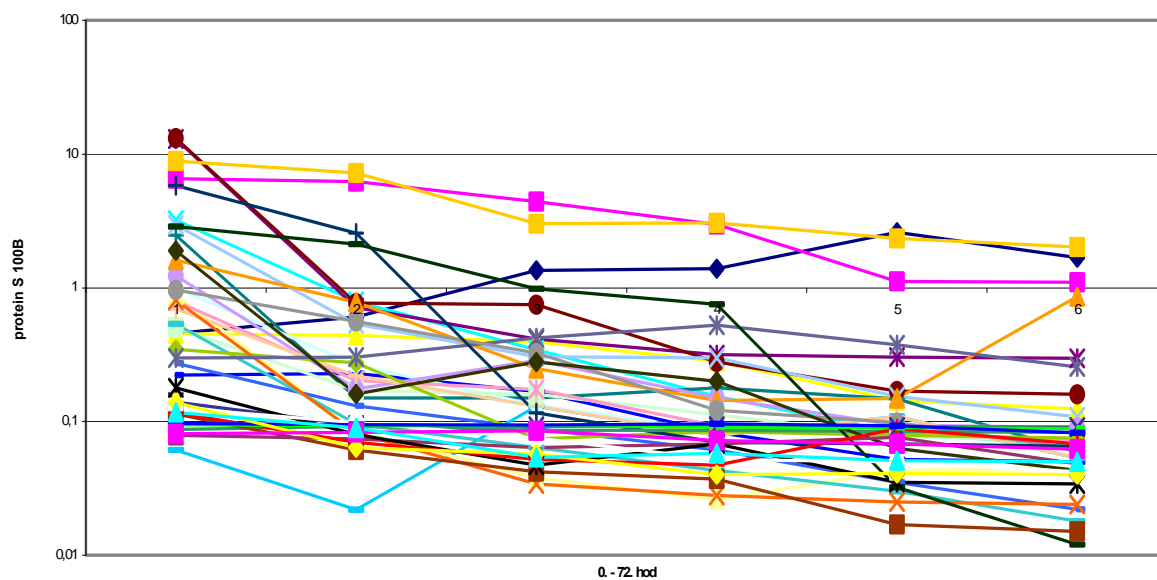
Obrázek 5.5 ukazuje hladiny proteinu S100B 72. hodinu po přijetí na JIRP. Normální hodnoty jsou nalezeny u 31 nemocných.



Obrázek 5.5 – Hladiny proteinu S100B u všech nemocných 72. hodinu

Obrázky 5.1 – 5.5 ukazují postupný pokles hladin v závislosti na době odběru. Tím se i hladiny proteinu S100B přibližují normokřivce. 72. hodinu jsou nad normokřivkou 4 nemocní (viz obrázek 4.5). Všichni čtyři jsou ve skupině s neuspokojivým výsledkem léčby (GOS 2 – 3). Zbylí 2 nemocní měli normální hladiny proteinu S100B, ale k poklesu došlo pomalu.

Na obrázku 5.6, kde je vyznačena dynamika poklesu sérové hladiny proteinu S100B u všech sledovaných nemocných podle intervalů odběrů, je patrný pokles patologických hodnot proteinu S100B k normě u 35 nemocných.



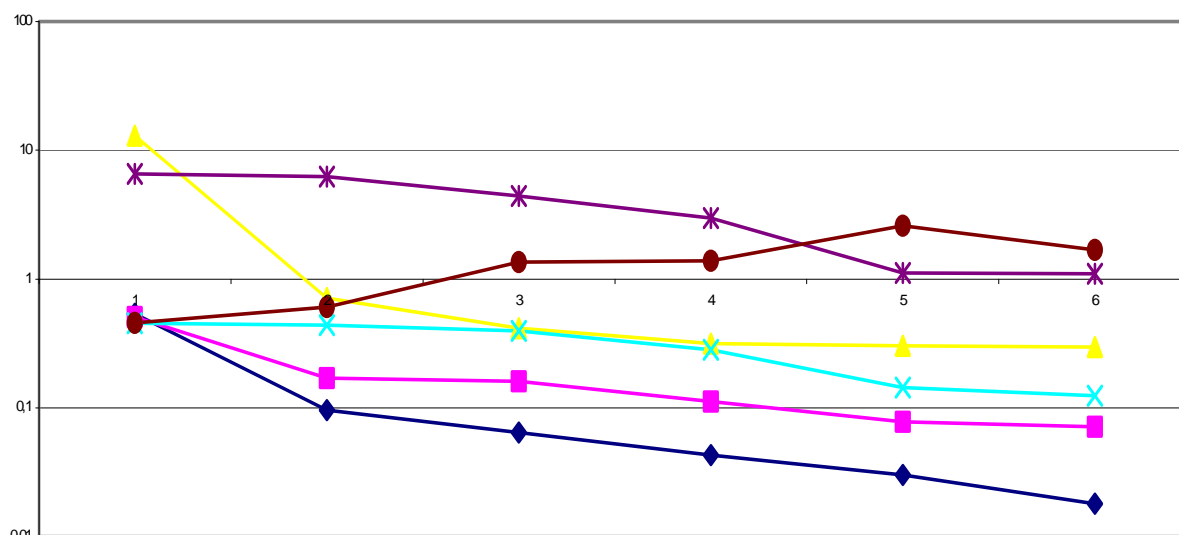
Obrázek 5.6 – dynamika poklesu hladin proteinu S100B u všech nemocných

Následující grafy ukazují vztah poklesu hladin proteinu S100B v čase v závislosti na GOS. Z uvedeného vyplývá, že u dětí není nejdůležitější vstupní hladina proteinu, ale dynamika jejího poklesu. Nemocní s poklesem hladiny k normě již 6. hodinu po přijetí měli jednoznačně nejlepší výsledky a žádný neurologický deficit, a byli extubováni do 24 hodin po přijetí.

Obrázek 5.7 znázorňuje nemocné s GOS 2 a 3. Z grafu je patrné, že k pokles sérové hladiny proteinu S100B byl dlouhodobý a trval prakticky po celé monitorované období. U jednoho nemocného došlo dokonce k vzestupu hladiny proteinu S100B.

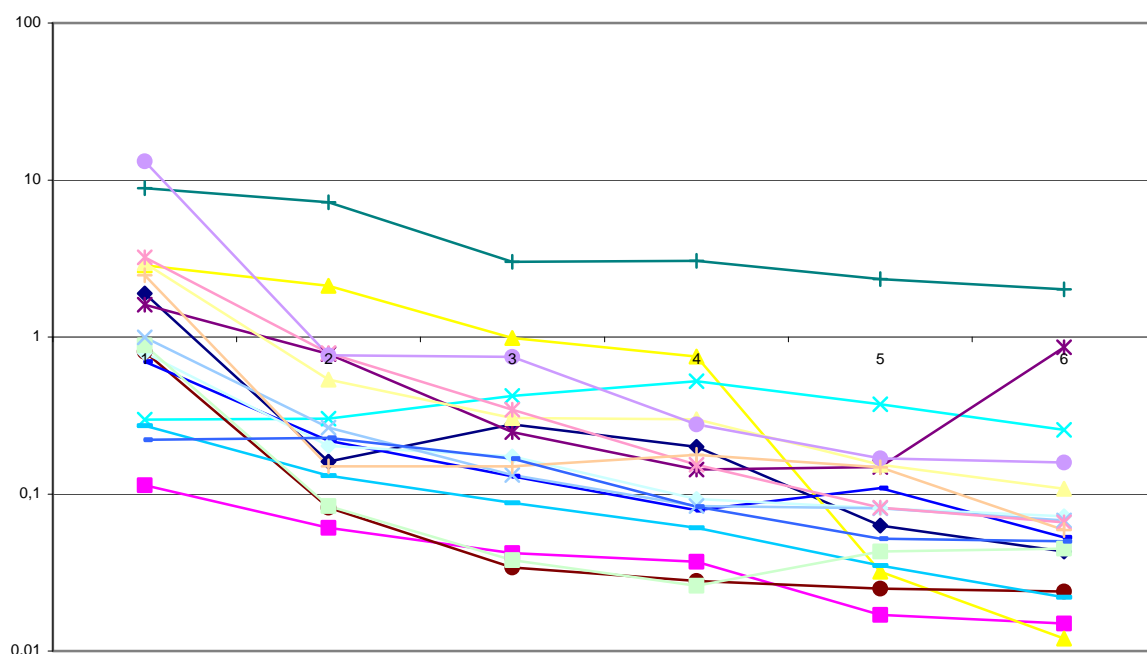
Nemocní s poklesem hladiny do 24– 48 hodin po přijetí měli lehký neurodeficit, byli extubováni do 3 dnů po přijetí.

Všichni nemocní s trvale vyššími hladinami proteinu než je norma pro jejich věk měli těžký neurodeficit a byli extubováni 5. – 7. den po přijetí na JIRP.



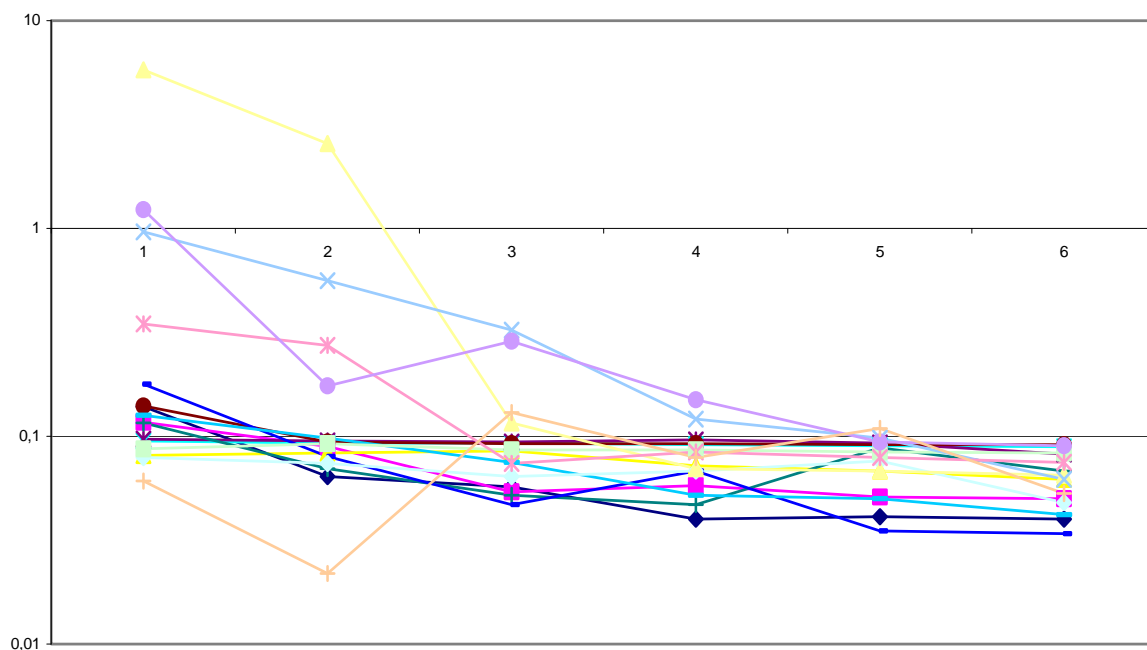
Obrázek 5.7 – GOS 2 – 3

Na obrázku 5.8 nemocných s GOS 4 je vidět pozvolný pokles hladin proteinu S100B již od 6. hodiny po úrazu.



Obrázek 5.8 – Nemocní s GOS 4

Tento obrázek 5.9 ukazuje u většiny nemocných ze skupiny GOS 5 okamžitý pokles hladiny, kromě 3 nemocných, u kterých došlo k poklesu až od 6. hodiny po úrazu resp. přijetí na JIRP.



Obrázek 5.9 – Nemocní S GOS 5

6 Statistické zpracování závislosti mezi hladinou S100B proteinu a GSC a GOS

Statistickým zpracováním jsme se snažili ověřit, zda existuje závislost mezi vstupní hladinou proteinu S100B a GCS, GOS, dále závislost rychlosti poklesu hladiny proteinu S100b a GCS, GOS.

Simple statistics (tabulka. 6.1) ukazuje průměrné hodnoty hladiny proteinu S100B v danou hodinu u celého souboru (-0–hod až -72–hod).

V dalších řádcích ukazuje o kolik klesla hladina proteinu S100B vždy mezi dvěma měřeními odběry (cortdif6–0 až cortdif72–48).

Na dalších dvou řádcích jsou průměrné hodnoty GCS,GOS a jejich absolutní a relativní změny (gdifabs, gdifrel).

Tabulka 6.1 – Simple statistics

Simple Statistics							
Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum	Label
_0_hod	39	1.87813	3.26846	0.50700	0.06100	13.15000	0#hod
_6_hod	39	0.68875	1.51690	0.17000	0.02190	7.21000	6#hod
_12_hod	39	0.40582	0.83970	0.13000	0.03400	4.41000	12#hod
_24_hod	39	0.31979	0.68119	0.09100	0.02600	3.05700	24#hod
_48_hod	39	0.24162	0.55347	0.08200	0.01700	2.59000	48#hod
_72_hod	39	0.22297	0.44231	0.06800	0.01200	2.01000	72#hod
cortdif6_0	39	-1.18938	2.75010	-0.31000	-12.38400	0.14600	CortDif6_0
cortdif12_0	39	-1.47231	2.95724	-0.34700	-12.56700	0.89300	CortDif12_0
cortdif24_0	39	-1.55833	3.02750	-0.39500	-12.87200	0.93300	CortDif24_0
cortdif48_0	39	-1.63651	3.14848	-0.42900	-12.98100	2.13300	CortDif48_0
cortdif72_0	39	-1.65515	3.14552	-0.43600	-12.99100	1.22300	CortDif72_0
cortdif12_6	39	-0.28293	0.83321	-0.03200	-4.19000	0.74700	CortDif12_6
cortdif24_6	39	-0.36896	0.93005	-0.05400	-4.15300	0.78700	CortDif24_6
cortdif48_6	39	-0.44713	1.24284	-0.08100	-5.11800	1.98700	CortDif48_6
cortdif72_6	39	-0.46578	1.24303	-0.08500	-5.20000	1.07700	CortDif72_6
cortdif24_12	39	-0.36896	0.93005	-0.05400	-4.15300	0.78700	CortDif24_12
cortdif48_12	39	-0.44713	1.24284	-0.08100	-5.11800	1.98700	CortDif48_12
cortdif72_12	39	-0.46578	1.24303	-0.08500	-5.20000	1.07700	CortDif72_12
cortdif48_24	39	-0.07818	0.39187	-0.01200	-1.86800	1.20000	CortDif48_24
cortdif72_24	39	-0.09682	0.39114	-0.02200	-1.87900	0.71700	CortDif72_24
cortdif72_48	39	-0.01864	0.20936	-0.01000	-0.91000	0.71100	CortDif72_48
gcs	39	7.53846	4.10293	7.00000	3.00000	14.00000	GCS
gos	39	4.17949	0.85446	4.00000	2.00000	5.00000	GOS
gdifabs	39	3.35897	3.57982	3.00000	-2.00000	9.00000	GdifAbs
gdifrel	39	1.73974	0.73549	1.60000	0.60000	2.80000	GdifRel

Tabulka 6.2 – Pearsonův korelační koeficient

Tady jsou "klasické" korelační koeficienty. Čím v absolutní hodnotě větší, tím silnější lineární závislost (kladné – přímá, záporné – nepřímá).				
Pearson Correlation Coefficients, N = 39				
Prob > r under H0: Rho=0				
	gcs	gos	gdifabs	gdifrel
_0_hod	-0.37728	-0.30322	-0.36003	-0.35408
0#hod	0.0179	0.0606	0.0244	0.0270
_6_hod	-0.18828	-0.31687	-0.14015	-0.08641
6#hod	0.2510	0.0494	0.3948	0.6009
_12_hod	-0.27183	-0.50725	-0.19048	-0.11828
12#hod	0.0941	0.0010	0.2454	0.4733
_24_hod	-0.23090	-0.47656	-0.15089	-0.07749
24#hod	0.1573	0.0022	0.3592	0.6392
_48_hod	-0.23388	-0.47217	-0.15535	-0.08857
48#hod	0.1519	0.0024	0.3450	0.5918
_72_hod	-0.17183	-0.43156	-0.09393	-0.02721
72#hod	0.2956	0.0061	0.5695	0.8694
cortdif6_0	0.34454	0.18559	0.35059	0.37316
CortDif6_0	0.0317	0.2580	0.0287	0.0193
cortdif12_0	0.33980	0.19110	0.34384	0.35776
CortDif12_0	0.0343	0.2439	0.0321	0.0253
cortdif24_0	0.35535	0.22012	0.35474	0.36483
CortDif24_0	0.0264	0.1781	0.0267	0.0224
cortdif48_0	0.35054	0.23177	0.34644	0.35200
CortDif48_0	0.0287	0.1557	0.0307	0.0280
cortdif72_0	0.36786	0.25438	0.36090	0.36409
CortDif72_0	0.0212	0.1181	0.0240	0.0227
cortdif12_6	0.06882	0.06569	0.06320	0.03812
CortDif12_6	0.6772	0.6911	0.7023	0.8178
cortdif24_6	0.13796	0.16777	0.11807	0.08418
CortDif24_6	0.4023	0.3073	0.4741	0.6104
cortdif48_6	0.12564	0.17648	0.10188	0.06602
CortDif48_6	0.4460	0.2825	0.5371	0.6896
cortdif72_6	0.16862	0.23313	0.13761	0.09577
CortDif72_6	0.3048	0.1532	0.4035	0.5619
cortdif24_12	0.13796	0.16777	0.11807	0.08418
CortDif24_12	0.4023	0.3073	0.4741	0.6104
cortdif48_12	0.12564	0.17648	0.10188	0.06602
CortDif48_12	0.4460	0.2825	0.5371	0.6896
cortdif72_12	0.16862	0.23313	0.13761	0.09577
CortDif72_12	0.3048	0.1532	0.4035	0.5619
cortdif48_24	0.07105	0.16153	0.04288	0.00960
CortDif48_24	0.6673	0.3259	0.7955	0.9537
cortdif72_24	0.20781	0.34195	0.15656	0.10419
CortDif72_24	0.2043	0.0331	0.3412	0.5279
cortdif72_48	0.25527	0.33651	0.21225	0.17668

Pro zjištění závislosti byl použit Pearsonův korelační koeficient (tabulka 6.2), který je mírou lineárních vazeb mezi dvojicí proměnných (je ovlivněn odlehlými hodnotami). První část tabulky ukazuje vztah hladiny proteinu S100B v určitou hodinu k GCS, GOS. v další části tabulky jsou provedeny výpočty, jak statisticky významný je pokles hladiny proteinu S100B vždy mezi dvěma odběry, to vše vztaženo k GCS a GOS.

Z tohoto měření je vidět, že statisticky signifikantní (na 5% hladině významnosti) je vztah hladiny proteinu S100B odebraný nultou hodinu a vstupního GCS. Tedy, tíže vstupního postižení koreluje s vyšší hodnotou S100B. Z měření zároveň vyplývá, že není statisticky významná korelace mezi vstupní hladinou proteinu S100B a GOS, tedy tím, v jakém stavu byl nemocný propuštěn. Významná je korelace mezi hladinou proteinu S100B 72. hodinu s GOS.

Na 5% hladině významnosti je rovněž korelace poklesu hladiny proteinu z 0. hodiny na 6. hodinu vzhledem ke GCS a pokles hladiny proteinu z 0. na 72. hodinu vzhledem ke GCS. Zajímavá je i statisticky významná korelace poklesu hladiny od 24. do 72. hodiny ke GCS i GOS. To znamená, že samotná absolutní hodnota hladiny proteinu S100B nemá na výsledný GOS nemocného takový vliv, jako rychlost poklesu této hladiny, a to zejména od 24. hodiny. Ke GCS má statistický významnou vazbu pokles mezi 0. hodinou a všemi ostatními.

Zkoumáním závislosti kvalitativních znaků Spearmanovým korelačním koeficientem (tabulka 6.3) vychází ve zkoumaných parametrech větší statisticky významná korelace rychlosti poklesu hladiny proteinu S100B s GOS na 5% hladině významnosti. Spearmanův korelační koeficient je to neparametrický test měření statistické závislosti mezi dvěma proměnnými veličinami. Je nezávislý na odlehlých hodnotách. Spearmanův korelační koeficient je použit, protože jak GCS tak GOS jsou diskrétní škály s uspořádáním.

Výpočty jsou doplněny neparametrický koeficientem Kendall Tau b (tabulka 6.4), který ukazuje, zda 2 měřené kvality jsou na sobě statisticky závislé, umožňuje další oslabení předpokladu uspořádání.

Poslední použitá metoda pro měření závislosti mezi hladinou proteinu v jednotlivých časech a GCS a GOS je Fisherova logaritmická transformace, jak je uvedeno v tabulce 6.5. Její použití před výpočtem korelačního koeficientu je z důvodů evidentního porušení předpokladu normality rozdělení jak u měřených hladin proteinu, tak u obou škál. Z Fisherovy transformace Pearsonovy korelační statistiky opět vyplývá, že GCS je silně korelováno na 5% hladině významnosti s hladinou proteinu S100B 0. hodinu. Korelace této hladiny s GOS je na 5% hladině nevýznamná. podobně jako i u ostatních korelačních koeficientů, je i po provedení Fisherovy transformace statisticky významná korelace GOS a poklesu hladiny proteinu S100B z 24. hodiny na 72. hodinu a ze 48. na 72. hodinu.

Tabulka 6.3 – Spearmanův korelační koeficient

Spearman Correlation Coefficients, N = 39 Prob > r under H0: Rho=0				
	gcs	gos	gdifabs	gdifrel
_0_hod	-0.55603	-0.52502	-0.54392	-0.52317
0#hod	0.0002	0.0006	0.0003	0.0006
_6_hod	-0.51114	-0.49184	-0.44907	-0.43988
6#hod	0.0009	0.0015	0.0041	0.0051
_12_hod	-0.54971	-0.50624	-0.47856	-0.46274
12#hod	0.0003	0.0010	0.0021	0.0030
_24_hod	-0.43105	-0.41857	-0.36325	-0.35160
24#hod	0.0062	0.0080	0.0230	0.0282
_48_hod	-0.41952	-0.21383	-0.38048	-0.37942
48#hod	0.0078	0.1912	0.0169	0.0172
_72_hod	-0.23645	-0.14298	-0.17617	-0.17486
72#hod	0.1473	0.3852	0.2834	0.2870
cortdif6_0	0.37541	0.24022	0.45768	0.45011
CortDif6_0	0.0185	0.1407	0.0034	0.0040
cortdif12_0	0.40937	0.33819	0.45111	0.44171
CortDif12_0	0.0097	0.0352	0.0039	0.0049
cortdif24_0	0.46706	0.39245	0.49703	0.48675
CortDif24_0	0.0027	0.0135	0.0013	0.0017
cortdif48_0	0.45658	0.39703	0.48317	0.47117
CortDif48_0	0.0035	0.0123	0.0018	0.0025
cortdif72_0	0.50424	0.41624	0.53462	0.52335
CortDif72_0	0.0011	0.0084	0.0005	0.0006
cortdif12_6	0.24524	0.26277	0.23053	0.23744
CortDif12_6	0.1324	0.1061	0.1580	0.1455
cortdif24_6	0.37021	0.32379	0.36393	0.36848
CortDif24_6	0.0203	0.0443	0.0228	0.0210
cortdif48_6	0.37741	0.37217	0.36761	0.36569
CortDif48_6	0.0179	0.0196	0.0213	0.0221
cortdif72_6	0.48598	0.39523	0.49237	0.49344
CortDif72_6	0.0017	0.0128	0.0015	0.0014
cortdif24_12	0.37021	0.32379	0.36393	0.36848
CortDif24_12	0.0203	0.0443	0.0228	0.0210
cortdif48_12	0.37741	0.37217	0.36761	0.36569
CortDif48_12	0.0179	0.0196	0.0213	0.0221
cortdif72_12	0.48598	0.39523	0.49237	0.49344
CortDif72_12	0.0017	0.0128	0.0015	0.0014
cortdif48_24	0.29295	0.40584	0.26756	0.24807
CortDif48_24	0.0703	0.0104	0.0996	0.1278
cortdif72_24	0.42609	0.39878	0.42277	0.40881
CortDif72_24	0.0068	0.0119	0.0073	0.0098
cortdif72_48	0.35690	0.28072	0.33454	0.32219
CortDif72_48	0.0257	0.0834	0.0374	0.0455

Tabulka 6.4 – Kendall Tau b

Kendall Tau b Correlation Coefficients, N = 39				
Prob > tau under H0: Tau=0				
	gcs	gos	gdifabs	gdifrel
_0_hod	-0.40922	-0.38834	-0.40632	-0.38768
0#hod	0.0005	0.0022	0.0004	0.0008
_6_hod	-0.36311	-0.38170	-0.31603	-0.30340
6#hod	0.0019	0.0026	0.0063	0.0085
_12_hod	-0.38091	-0.40216	-0.30233	-0.29256
12#hod	0.0012	0.0015	0.0091	0.0113
_24_hod	-0.30176	-0.33591	-0.23326	-0.22379
24#hod	0.0102	0.0081	0.0442	0.0527
_48_hod	-0.29474	-0.16641	-0.24615	-0.24225
48#hod	0.0121	0.1902	0.0338	0.0361
_72_hod	-0.16604	-0.10643	-0.10320	-0.10556
72#hod	0.1573	0.4018	0.3734	0.3607
cortdif6_0	0.29723	0.18612	0.33906	0.33194
CortDif6_0	0.0113	0.1424	0.0034	0.0040
cortdif12_0	0.31700	0.26221	0.33578	0.32587
CortDif12_0	0.0068	0.0385	0.0037	0.0047
cortdif24_0	0.35038	0.29892	0.36283	0.35280
CortDif24_0	0.0028	0.0184	0.0017	0.0022
cortdif48_0	0.33596	0.30224	0.34871	0.33875
CortDif48_0	0.0042	0.0171	0.0026	0.0033
cortdif72_0	0.39075	0.32051	0.40236	0.38935
CortDif72_0	0.0009	0.0115	0.0005	0.0007
cortdif12_6	0.17470	0.20454	0.16540	0.16468
CortDif12_6	0.1367	0.1071	0.1536	0.1539
cortdif24_6	0.27162	0.24961	0.26454	0.26338
CortDif24_6	0.0208	0.0494	0.0226	0.0227
cortdif48_6	0.28857	0.29746	0.27972	0.27005
CortDif48_6	0.0139	0.0190	0.0158	0.0193
cortdif72_6	0.37684	0.32261	0.37180	0.35891
CortDif72_6	0.0013	0.0110	0.0013	0.0019
cortdif24_12	0.27162	0.24961	0.26454	0.26338
CortDif24_12	0.0208	0.0494	0.0226	0.0227
cortdif48_12	0.28857	0.29746	0.27972	0.27005
CortDif48_12	0.0139	0.0190	0.0158	0.0193
cortdif72_12	0.37684	0.32261	0.37180	0.35891
CortDif72_12	0.0013	0.0110	0.0013	0.0019
cortdif48_24	0.21152	0.32204	0.19008	0.17512
CortDif48_24	0.0724	0.0114	0.1021	0.1306
cortdif72_24	0.31352	0.31617	0.30415	0.28873
CortDif72_24	0.0076	0.0128	0.0087	0.0125
cortdif72_48	0.26367	0.20804	0.24533	0.23715
CortDif72_48	0.0258	0.1039	0.0357	0.0415

Tabulka 6.5 – Fisherova transformace Pearsonovy korelační statistiky

Pearson Correlation Statistics (Fisher's z Transformation)										
Variable	With Variable	N	Sample Correlation	Fisher's z	Bias Adjustment	Correlation Estimate	95% Confidence Limits		H0:Rho=Rho0	
							Rho0	p Value		
gcs	_0_hod	39	-0.37728	-0.39688	-0.00496	-0.37301	-0.616028	-0.065164	0	0.0173
gos	_0_hod	39	-0.30322	-0.31306	-0.00399	-0.29959	-0.561985	0.017589	0	0.0603
gdifabs	_0_hod	39	-0.36003	-0.37692	-0.00474	-0.35590	-0.603636	-0.045495	0	0.0237
gdifrel	_0_hod	39	-0.35408	-0.37010	-0.00466	-0.35000	-0.599331	-0.038762	0	0.0264
gcs	_6_hod	39	-0.18828	-0.19055	-0.00248	-0.18589	-0.473624	0.137709	0	0.2529
gos	_6_hod	39	-0.31687	-0.32817	-0.00417	-0.31312	-0.572114	0.002661	0	0.0490
gdifabs	_6_hod	39	-0.14015	-0.14108	-0.00184	-0.13835	-0.434880	0.185258	0	0.3973
gdifrel	_6_hod	39	-0.08641	-0.08663	-0.00114	-0.08528	-0.390299	0.236599	0	0.6032
gcs	_12_hod	39	-0.27183	-0.27884	-0.00358	-0.26851	-0.538415	0.051355	0	0.0943
gos	_12_hod	39	-0.50725	-0.55902	-0.00667	-0.50227	-0.705919	-0.221926	0	0.0008
gdifabs	_12_hod	39	-0.19048	-0.19283	-0.00251	-0.18806	-0.475371	0.135497	0	0.2473
gdifrel	_12_hod	39	-0.11828	-0.11883	-0.00156	-0.11674	-0.416902	0.206378	0	0.4759
gcs	_24_hod	39	-0.23090	-0.23514	-0.00304	-0.22802	-0.507057	0.094280	0	0.1583
gos	_24_hod	39	-0.47656	-0.51853	-0.00627	-0.47170	-0.685235	-0.183493	0	0.0019
gdifabs	_24_hod	39	-0.15089	-0.15205	-0.00199	-0.14895	-0.443617	0.174783	0	0.3616
gdifrel	_24_hod	39	-0.07749	-0.07765	-0.00102	-0.07648	-0.382757	0.244952	0	0.6413
gcs	_48_hod	39	-0.23388	-0.23829	-0.00308	-0.23097	-0.509364	0.091196	0	0.1528
gos	_48_hod	39	-0.47217	-0.51286	-0.00621	-0.46733	-0.682251	-0.178073	0	0.0021
gdifabs	_48_hod	39	-0.15535	-0.15662	-0.00204	-0.15336	-0.447233	0.170406	0	0.3474
gdifrel	_48_hod	39	-0.08857	-0.08881	-0.00117	-0.08742	-0.392118	0.234570	0	0.5941
gcs	_72_hod	39	-0.17183	-0.17355	-0.00226	-0.16963	-0.460504	0.154132	0	0.2977
gos	_72_hod	39	-0.43156	-0.46181	-0.00568	-0.42693	-0.654309	-0.128756	0	0.0056
gdifabs	_72_hod	39	-0.09393	-0.09421	-0.00124	-0.09271	-0.396621	0.229525	0	0.5719
gdifrel	_72_hod	39	-0.02721	-0.02721	-0.0003580	-0.02685	-0.339489	0.291135	0	0.8703
gcs	cortdif6_0	39	0.34454	0.35924	0.00453	0.34054	0.028034	0.592404	0	0.0311
gos	cortdif6_0	39	0.18559	0.18776	0.00244	0.18323	-0.140404	0.471489	0	0.2599
gdifabs	cortdif6_0	39	0.35059	0.36612	0.00461	0.34654	0.034827	0.596800	0	0.0280
gdifrel	cortdif6_0	39	0.37316	0.39208	0.00491	0.36892	0.060440	0.613076	0	0.0186
gcs	cortdif12_0	39	0.33980	0.35386	0.00447	0.33584	0.022729	0.588948	0	0.0337
gos	cortdif12_0	39	0.19110	0.19348	0.00251	0.18867	-0.134871	0.475863	0	0.2457
gdifabs	cortdif12_0	39	0.34384	0.35844	0.00452	0.33984	0.027248	0.591894	0	0.0315
gdifrel	cortdif12_0	39	0.35776	0.37432	0.00471	0.35365	0.042921	0.601994	0	0.0247
gcs	cortdif24_0	39	0.35535	0.37156	0.00468	0.35126	0.040199	0.600252	0	0.0258
gos	cortdif24_0	39	0.22012	0.22379	0.00290	0.21737	-0.105378	0.498682	0	0.1794
gdifabs	cortdif24_0	39	0.35474	0.37085	0.00467	0.35065	0.039505	0.599808	0	0.0261
gdifrel	cortdif24_0	39	0.36483	0.38244	0.00480	0.36066	0.050937	0.607092	0	0.0218
gcs	cortdif48_0	39	0.35054	0.36606	0.00461	0.34649	0.034774	0.596766	0	0.0281
gos	cortdif48_0	39	0.23177	0.23606	0.00305	0.22888	-0.093379	0.507732	0	0.1567
gdifabs	cortdif48_0	39	0.34644	0.36140	0.00456	0.34243	0.030169	0.593790	0	0.0301
gdifrel	cortdif48_0	39	0.35200	0.36773	0.00463	0.34794	0.036420	0.597826	0	0.0274
gcs	cortdif72_0	39	0.36786	0.38595	0.00484	0.36367	0.054393	0.609275	0	0.0206
gos	cortdif72_0	39	0.25438	0.26010	0.00335	0.25125	-0.069799	0.525139	0	0.1186
gdifabs	cortdif72_0	39	0.36090	0.37792	0.00475	0.35676	0.046474	0.604259	0	0.0234
gdifrel	cortdif72_0	39	0.36409	0.38160	0.00479	0.35993	0.050104	0.606564	0	0.0220
gcs	cortdif12_6	39	0.06882	0.06893	0.0009055	0.06792	-0.253019	0.375393	0	0.6792
gos	cortdif12_6	39	0.06569	0.06579	0.0008644	0.06483	-0.255921	0.372724	0	0.6930
gdifabs	cortdif12_6	39	0.06320	0.06328	0.0008316	0.06237	-0.258229	0.370594	0	0.7042
gdifrel	cortdif12_6	39	0.03812	0.03814	0.0005016	0.03762	-0.281232	0.348997	0	0.8190
gcs	cortdif24_6	39	0.13796	0.13885	0.00182	0.13618	-0.187390	0.433087	0	0.4048

Tabulka 6.5 – pokračování

gos	cortdif24_6	39	0.16777	0.16937	0.00221	0.16563	-0.158156	0.457248	0	0.3095
gdifabs	cortdif24_6	39	0.11807	0.11863	0.00155	0.11654	-0.206571	0.416735	0	0.4766
gdifrel	cortdif24_6	39	0.08418	0.08438	0.00111	0.08308	-0.238691	0.388419	0	0.6126
gcs	cortdif48_6	39	0.12564	0.12631	0.00165	0.12401	-0.199302	0.422980	0	0.4485
gos	cortdif48_6	39	0.17648	0.17835	0.00232	0.17423	-0.149508	0.464225	0	0.2846
gdifabs	cortdif48_6	39	0.10188	0.10223	0.00134	0.10055	-0.222010	0.403274	0	0.5396
gdifrel	cortdif48_6	39	0.06602	0.06612	0.0008687	0.06516	-0.255612	0.373008	0	0.6916
gcs	cortdif72_6	39	0.16862	0.17024	0.00222	0.16646	-0.157320	0.457926	0	0.3070
gos	cortdif72_6	39	0.23313	0.23749	0.00307	0.23023	-0.091973	0.508784	0	0.1542
gdifabs	cortdif72_6	39	0.13761	0.13849	0.00181	0.13583	-0.187729	0.432801	0	0.4060
gdifrel	cortdif72_6	39	0.09577	0.09607	0.00126	0.09452	-0.227788	0.398165	0	0.5643
gcs	cortdif24_12	39	0.13796	0.13885	0.00182	0.13618	-0.187390	0.433087	0	0.4048
gos	cortdif24_12	39	0.16777	0.16937	0.00221	0.16563	-0.158156	0.457248	0	0.3095
gdifabs	cortdif24_12	39	0.11807	0.11863	0.00155	0.11654	-0.206571	0.416735	0	0.4766
gdifrel	cortdif24_12	39	0.08418	0.08438	0.00111	0.08308	-0.238691	0.388419	0	0.6126
gcs	cortdif48_12	39	0.12564	0.12631	0.00165	0.12401	-0.199302	0.422980	0	0.4485
gos	cortdif48_12	39	0.17648	0.17835	0.00232	0.17423	-0.149508	0.464225	0	0.2846
gdifabs	cortdif48_12	39	0.10188	0.10223	0.00134	0.10055	-0.222010	0.403274	0	0.5396
gdifrel	cortdif48_12	39	0.06602	0.06612	0.0008687	0.06516	-0.255612	0.373008	0	0.6916
gcs	cortdif72_12	39	0.16862	0.17024	0.00222	0.16646	-0.157320	0.457926	0	0.3070
gos	cortdif72_12	39	0.23313	0.23749	0.00307	0.23023	-0.091973	0.508784	0	0.1542
gdifabs	cortdif72_12	39	0.13761	0.13849	0.00181	0.13583	-0.187729	0.432801	0	0.4060
gdifrel	cortdif72_12	39	0.09577	0.09607	0.00126	0.09452	-0.227788	0.398165	0	0.5643
gcs	cortdif48_24	39	0.07105	0.07117	0.0009349	0.07012	-0.250950	0.377289	0	0.6694
gos	cortdif48_24	39	0.16153	0.16295	0.00213	0.15946	-0.164329	0.452221	0	0.3282
gdifabs	cortdif48_24	39	0.04288	0.04290	0.0005642	0.04231	-0.276900	0.353117	0	0.7969
gdifrel	cortdif48_24	39	0.00960	0.00960	0.0001264	0.00948	-0.306958	0.324025	0	0.9540
gcs	cortdif72_24	39	0.20781	0.21089	0.00273	0.20520	-0.117957	0.489051	0	0.2058
gos	cortdif72_24	39	0.34195	0.35629	0.00450	0.33797	0.025129	0.590515	0	0.0325
gdifabs	cortdif72_24	39	0.15656	0.15786	0.00206	0.15455	-0.169215	0.448214	0	0.3435
gdifrel	cortdif72_24	39	0.10419	0.10457	0.00137	0.10283	-0.219817	0.405202	0	0.5304
gcs	cortdif72_48	39	0.25527	0.26104	0.00336	0.25212	-0.068872	0.525813	0	0.1173
gos	cortdif72_48	39	0.33651	0.35015	0.00443	0.33257	0.019057	0.586544	0	0.0357
gdifabs	cortdif72_48	39	0.21225	0.21552	0.00279	0.20958	-0.113439	0.492527	0	0.1960
gdifrel	cortdif72_48	39	0.17668	0.17855	0.00232	0.17442	-0.149311	0.464384	0	0.2840

V tabulce 6.5 je testována významnost jednotlivých korelací. V posledním sloupci jsou signifikance testu. Běžně se testuje na 5% - 0,05. Pro dvojice kde je signifikance > 0,05 se považuje vazba za statisticky významnou.

7 Diskuze

Existují různé studie, které se zabývaly stanovením hladin proteinu S100B u dospělých i dětí. Protože je k dispozici celá řada metod, lze tyto výsledky jen těžko porovnávat. Ke stanovení hladiny proteinu S100B se užívá chemiluminescence immunoassay, elektrochemiluminiscence, imunoradiometrická assay, ELISA, imunofluorometrická assay. Studie zkoumaly hladinu S100B z séra, moku, moči, ale i MR spektroskopii (10,8,30,52).

Naměřené hodnoty S100 ve vzorcích pacientů se mohou lišit v závislosti na použitém postupu stanovení. Na laboratorním nálezu musí být proto vždy uveden údaj, kterým testem bylo S100 stanovené. Hodnoty S100, stanovené ve vzorku pacienta rozdílnými testy, nemohou být přímo mezi sebou porovnávány a mohly by způsobit chybnou medicínskou interpretaci. Jestliže dojde ke změně v proceduře testu, kterým je stanoveno S100 používané k monitorování léčby, je nutné provést před změnou vzájemné porovnání výsledků obou testů.

Další problém v jednoznačném vyjádření se k užitečnosti tohoto a jiných CNS biomarkerů u dětí je ten, že není stanovena normální hladina, jako u dospělých.

U zdravých dospělých mezi 18 – 65 lety věku je medián sérové koncentrace proteinu S100B 0,052 μg , rozmezí od 0,023 do 0,097 μg a není rozdíl podle věku ani pohlaví. Doporučovaný cutoff pro zvýšenou hladinu S100B u dospělých je od 0,2 do 0,5 $\mu\text{g/l}$ (7). Vyšší práh by byl méně senzitivní, ale více specifický.

Stanovení normální hladiny u dětí je obtížné. Závisí na věku, přítomnosti traumat a některých onemocnění a záleží i na použité metodě detekce. Spinela et al. (53) zjistil na souboru 136 zdravých dětí, že medián hodnoty proteinu S100B v séru je 0,3 μg . Tuto hodnotu koreloval s věkem. Portella et al. (47) došel k přibližně stejnému mediánu. Berger et al. (10) zjistil na svém souboru pacientů medián 0,016 ng/ml (metoda ELISA). Castellani et al. (16) na souboru 394 dětí přijatých k elektivnímu chirurgickému výkonu, ne operaci CNS, měl horní hranici normy 0,16 $\mu\text{g/l}$ (metodou elektrochemiluminiscence, Roche). V této studii chybí věková skupina do 3 let pro malý počet těchto nemocných. Asi největší studii provedl Gassolo et al. (21) na souboru 1004 zdravých dětí ve věku od 1 měsíce do 15 let. Jejich studie ukázala na rozdíly hodnot v závislosti na věku a pohlaví. Dívky měli signifikantně vyšší normohladiny proteinu S100B než chlapci. Nejvyšší hodnoty byly nalezeny u dětí v prvním roce života, druhé zvýšení bylo mezi 7 a 13 rokem věku a pak klesá.

Autoři Gassolo et al. (21) předpokládají, že vysoká hladina v prvním roce života je dána vývojem a dozráváním CNS, spolu s rozdílnou permeabilitou hematoencefalické bariéry. Vzestup mezi 7. a 13. rokem života přičítají neurotrofní úloze proteinu při akceleraci vývoje a růstu v této věkové skupině. Medián pro první rok života je podle této studie 0,81 – 0,9 $\mu\text{g/l}$ (M–F), pro věkovou skupinu 6 letých je medián 0,6 – 0,86 $\mu\text{g/l}$. Užitá metoda byla Sangtec Medical immunoluminometric assay.

Hladina proteinu S100B v séru je vyšší rovněž u nemocných s poraněním jiných částí těla nebo orgánů. Proto u nemocných s lehkým poraněním mozku, zlomeninami dlouhých kostí nebo zhmožděním tukové tkáně je signifikantně vyšší hladina proteinu S100B. (2,3,23,50)

Další úskalí použití hladiny proteinu S100B v hodnocení tíže poranění CNS je jeho extracerebrální produkce u nemocných s neurologickým onemocněním, předčasně narozených dětí, posthypoxických stavů, encefalopatií, Downovým syndromem, polytrauma, fraktury dlouhých kostí, kontuze hrudníku a u mnoha dalších onemocnění (42,39,41).

Výsledek ovlivňuje také načasování odběru krve k vyšetření hladiny markeru. Pokud je doba mezi úrazem a odběrem krve k vyšetření dlouhá, dojde ke zkreslení výsledku vlivem krátkého poločasu proteinu S100B. (23,50)

Souvislost mezi hladinou S100B proteinu a tíží úrazu dle CT a neurolog. vyšetření a GCS byla již dostatečně prokázána u dospělých nemocných. U dětí je toto téma stále předmětem diskuzí. Podle studií Geyera(23) et al, Akhara(2) et al a Bergera (9)et al se ukazuje nízká specifická proteinu S100B k detekci nitrolebních patologií v souvislosti s úrazem. Castellani et al (17) zjistil vysokou senzitivitu pro detekci dětí s podezřením na lehké trauma CNS, které nemají nitrolební patologii v souvislosti s úrazem Jeho pozorování by v praxi mohlo zabránit provádění zbytečných CT vyšetření.

Touto prací jsem chtěla dát odpověď na otázku, zda má u dětské populace sledování tohoto proteinu význam. Díky velkému rozptylu hodnot sérové hladiny proteinu S100B u dětí v závislosti na věku a pohlaví není u této skupiny nemocných korelace mezi vstupní hladinou proteinu a GOS. Podle našich výsledků je podstatná rychlost poklesu hladiny proteinu S100B k normě, než její absolutní hodnota. Z grafů vyplývá závislost rychlosti poklesu hladin proteinu k normě na výsledném GOS. Děti s návratem hladiny proteinu k normě do 6 hodin po úraze, resp. přijetí na JIRP, měly všechny GOS 5. Děti, u nichž došlo k poklesu hladiny proteinu k normě po 72. hodinách, měly GOS 2 a 3.

Spinella et al. (53) sledoval hladiny proteinu u 27 dětí s TBI. Z tohoto počtu bylo 6 úmrtí. Tsz–Yan M. Lo et al (38) rozdělili soubor 28 dětí s TBI na ty s dobrým výsledkem – GOS 4–5 a ty se špatným výsledkem GOS 1–3. O úmrtí se jednoznačně nevyjadřuje, ale ve skupině GOS 1–3 byli 4 nemocní.

Náš soubor čítal 39 dětí ve věku 0 – 17 let. Výborný výsledek (GOS 4–5) byl u 33 zraněných již při překladu na neurologické oddělení z naší JIRP. Nebylo žádné úmrtí a ve skupině se špatným výsledkem (GOS 2–3) bylo 3 měsíce po úraze 6 dětí. Druhé hodnocení GOS proběhlo po 6 měsících, kdy ve skupině GOS 4–5 bylo 36 dětí a ve skupině GOS 2–3 pouze 3 děti.

V našem souboru pacientů jsme prokázali na 5% hladině významnosti statisticky signifikantní závislost sérové hladiny proteinu S100B odebrané nultou hodinu a vstupního GCS. Protein S100B je vysoce specifický pro astroglia a do séra se uvolní jen při porušení hematoencefalické bariéry. Tento výsledek znamená, že vysoká vstupní poúrazová hladina proteinu S100B ukazuje na poškození úrazové poranění mozkové tkáně. Tedy, tíže vstupního postižení koreluje s vyšší hodnotou S100B. Podle studie Bloomfielda et al(11), je S100B vysoce senzitivní pro TBI a může spolehlivě predikovat poranění mozku u dospělých pacientů. Na druhou stranu si uvědomuje možnost zkreslení výsledku pro možnost zvýšené hladiny proteinu i při extracerebrálním poranění. Proto doporučuje porovnávání více markerů současně, v jeho případě GFAP a NSE s proteinem S100B.

Naše výsledky nepotvrzují práce Geyera et al (23), Akhara et al (2) a Bergera et al (9), kteří na souborech dětských nemocných zjistili naopak nízkou senzitivitu proteinu S100B pro TBI. Tento rozpor si vysvětlujeme tak, že v našem souboru byly jak děti

s MTBI, tak i těžkým kraniocerebrálním poraněním, kdežto výše uvedení autoři měli studie s dětmi pouze s MTBI, tedy GCS 13–15.

Naše výsledky potvrzují pozorování Castellaniho et al(17), že normální hladina proteinu S100B znamená normální nález na zobrazovacích vyšetřeních. Všichni naši nemocní s MTBI, kteří měli normální vstupní hladinu proteinu S100B měli také normální nález na CT.

Z našich měření zároveň vyplývá, že není statisticky významná korelace mezi vstupní hladinou proteinu S100B a GOS, tedy tím, v jakém stavu byl nemocný propuštěn. Vos et al (60) na souboru 79 dospělých nemocných s TBI dospěl k závěru, že u zemřelých nemocných byla 2,1 krát vyšší vstupní hladina proteinu S100B při cut off 1,13 µg/l. Podle jeho pozorování je protein S100B nejsilnější prediktor nepříznivého výsledku se 100% diskriminací.

V našem souboru 39 poraněných dětí nikdo nezemřel a nepříznivý výsledek byl zaznamenán u 6 dětí 3 měsíce po úrazu. Půl roku po úrazu byly v této skupině už jen 3 děti. Zbylé 3 děti se dostaly do skupiny GOS 4–5. Z našich výsledků vyplývá statisticky významná závislost mezi hladinou proteinu S100B odebranou 72. hodinu po úrazu a GOS. To znamená, že dlouhodobě přetrvávající vysoká hladina proteinu S100B predikuje výsledek léčby. Toto naše zjištění koresponduje s prací Bloomfielda et al (11), který považuje protein S100B za užitečný marker sledování účinnosti a efektivnosti léčby a predikuje sekundární poranění CNS.

Statisticky významná, podle našich zjištění, je závislost velikosti rozdílu hladin proteinu S100B mezi nulou a šestou hodinu s GCS. Tedy, jak rychle klesala hladina proteinu S100B od úrazu do 6. hodiny. Nemocní s pozvolným poklesem hladiny S100B byli ti s jednoznačně horším GCS. Podle našich výsledků je zajímavý vztah poklesu hladiny proteinu S100B mezi 24. a 72. hodinou vzhledem k tíži vstupního poranění i výsledného klinického stavu 3 měsíce po úrazu. To znamená, že samotná absolutní hodnota hladiny proteinu S100B nemá na výsledný GOS nemocného takový vliv, jako rychlost poklesu této hladiny, a to zejména od 24. hodiny. Podle statistického zpracování výsledků našich pacientů je zřejmé, že pomalý pokles hladiny proteinu S100B nebo jeho elevace během léčby je prediktivním faktorem pro rozvoj sekundárního poranění CNS.

Z našich výsledků vyplývá, že zvýšená hodnota hladiny proteinu S100B nemá význam na indikaci vstupního CT vyšetření. Indikace k vstupnímu CT je dána již klinickým stavem pacienta a mechanismem a okolnostmi úrazu. Určitý význam má elevace hladiny proteinu u plně monitorovaného pacienta v průběhu hospitalizace. Zde může být indikací ke kontrolnímu CT vyšetření. Naproti tomu Castellani et al (17) ve své prospektivní studii na souboru 109 dětí s lehkým poraněním mozku zjistil závislost hladiny proteinu S100B a nulového nálezu na CT. U dětí s GCS 13 – 15 a klinickými známkami lehkého poranění mozku odebral krev do 6 hodin po úrazu. Během hospitalizace u nich bylo provedeno CT CNS. Castellani touto studií našel statisticky významnou závislost mezi sérovou hladinou proteinu S100B a těmi nemocnými, kteří měli patologický nález na CT a těmi, kteří měli CT s normálním nálezem. Všechny děti s normální hodnotou proteinu S100B v séru měli i negativní nález na CT. Podle této studie tedy nízká, respektive normální hodnota proteinu S100B indikuje neprovádět u takového pacienta vstupní CT vyšetření.

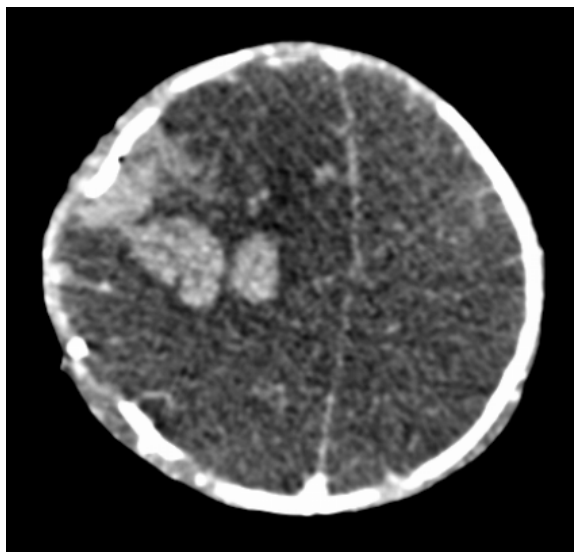
Jaké je praktické využití proteinu S100B v klinické praxi? Přetrvávající zvýšená hladina proteinu může být důležitá pro rozhodování o akceleraci terapie ve smyslu invazivní monitoraci pacienta nebo usnadní rozhodování o eventuální tracheostomii u ventilovaných nemocných. Z uvedeného vyplývá, že největší úlohu v úzdavě nemocného dítěte s TBI hraje zkušený dětský neurointenzivista a včasné indikovaná NCH intervence, která je provedena s maximální možnou šetrností s ohledem na vyvíjející se dětský mozek. Pro větší ilustraci jsou nyní uvedeny dvě kazuistiky nemocných dětí s traumatem mozku, hospitalizovaných na naší JIRP.

Kazuistika 1

Tříměsíční kojeneček po pádu z výšky 1 metru na podlahu byl po úrazu při vědomí, plakal. Rodiče se rozhodli nenavštívit zdravotnické zařízení, dítě observovali doma. Po 5 hodinách po úrazu byl neprobuditelný. Odjeli v místě bydliště (mimo Prahu) na dětské oddělení. Zde bylo provedeno CT vyšetření a odtud byl pak transportován RZP na naši JIRP. Při přijetí měl GCS 3, oboustrannou mydriasu. Na CT CNS byl rozsáhlý intracerebrální hematom v kontuzně změněné mozkové tkáni o průměru 60 mm, přetlak střední čáry o 20 mm. Tyto vstupní CT snímky nejsou bohužel k dispozici. Byl ihned indikován k revizi a odsátí hematomu a kontuzně změněné mozkové tkáni.

Vzhledem k rozsahu krvácení jsme se domnívali, že se jedná o krvácení např. z kavernomu nebo AVM, akcentované úrazem CNS. Histologické vyšetření potvrdilo, že se jedná pouze o prokrvácenou, kontuzně změněnou mozkovou tkáň, cévní malformace nebyla ve vzorcích nalezena. Vstupní hladina proteinu S100B byla 0,457 µg/l, po operaci, tedy 6. hodinu po přijetí, byla hladina proteinu 0,603 µg/l. V dalším odběru hladina proteinu S100B nadále stoupala, přikročili jsme tedy ke kontrolnímu CT, které ukázalo povšechný edém CNS. Byla provedena dekompresivní kraniektomie, zavedena tracheostomie s předpokladem nutnosti dlouhodobé ventilace.

V posledním odběru proteinu S100B, tedy 72. hodinu po přijetí, byla hladina 1,63 µg/l, tedy třikrát vyšší, než vstupní hodnota. Po 3 týdnech hospitalizace, z toho 2 týdny na UPV, bylo GOS 2 a nyní po 5 letech je GOS stále 2. Neuspokojivý výsledek byl dán 1. rozsahem devastace mozkové tkáni kontuzí a krvácením a 2. časovou prodlevou, než byla dítěti poskytnuta adekvátní léčba. Prodleva byla způsobena vyčkáváním rodičů, kteří nechápali závažnost poranění a zbytečně odkládali návštěvu lékaře. Další důvod neuspokojivého výsledku může být ten, že u dětí do 4 let věku je prokazatelně větší zánětlivá odpověď organismu na trauma (vysoká hladina zánětlivých markerů v mozkomíšním moku) a signifikantně vyšší morbidita i mortalita po poranění CNS.



Obrázek 7.1 - CT snímek, axiální rovina, Toto CT vyšetření se provádělo na základě elevace hladiny proteinu S100B při odběru 6. a 12. hodinu oproti vstupní hodnotě proteinu S100B. Následně byla indikována rozsáhlá dekompresivní kraniektomie, odsátí rezidua hematomu a uvolnění přesunu střední čáry doleva.



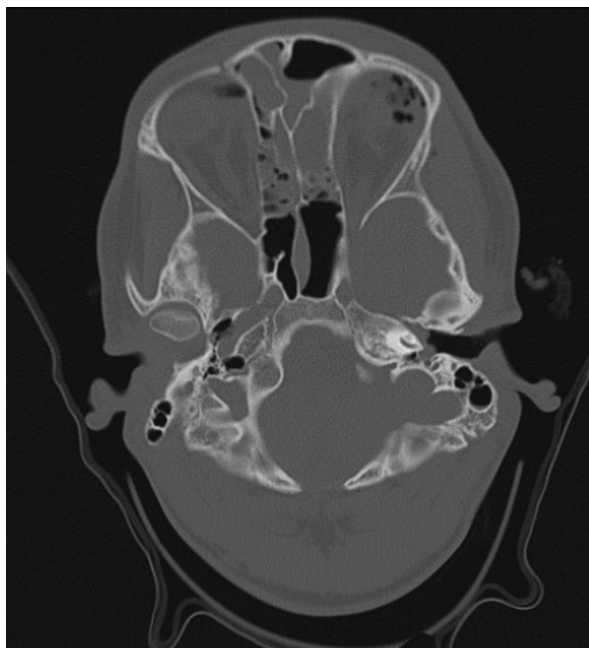
Obrázek 7.2 - Stejný pacient jako na obrázku 7.1. Snímek byl pořízen s odstupem 25 dní od úrazu. Jsou patrné následky po sekundárním poranění CNS – povšechná atrofie, těžké ischemické změny.

Kasuistika 2

Šestnáctiletý nemocný byl převezen na naši JIRP po autonehodě (chodec). Na místě byl zaintubován RZP, tedy jako vstupní GCS jsme brali hodnotu 3, jiný údaj nebyl k dispozici. Po přijetí na naše oddělení jsme provedli CT CNS s nálezem

frontobasálního poranění – kontuze mozkové tkáně, pneumocefalus, tedy i lacerace pleny. Vstupní hodnota proteinu S100B byla 0,507 µg/l. Na základě CT vyšetření byla indikována revize přední jámy lební s odkladem 48 hodin po stabilizaci stavu. Ihned po CT vyšetření jsme zavedli čidlo na měření nitrolebního tlaku. Pro přetrvávání vysoké hladiny proteinu S100B i v následujících 3 odběrech bylo indikováno kontrolní CT s odstupem 12 hodin od úrazu. ICP byl kolísavý, ale dobře reagoval na konzervativní terapii. Na kontrolním CT byla progresse velikosti kontuze, mírně stlačené frontální rohy obou postranních komor a přibylo pneumocefalu. Rozhodli jsme se tedy pro časnější revizi s masivní antiedematózní terapií. Po revizi lacerované mozkové tkáně a ošetření drobných zdrojů krvácení byla provedena plastika tvrdé pleny. Protože se mozková tkáň nechovala expanzivně, byla navrácena i kostní ploténka.

V dalším vývoji pak došlo k poklesu hladiny proteinu S100B, chlapec se dobře uzdravoval a 14. den byl přeložen na oddělení dětské neurologie Fakultní Thomayerovy nemocnice s poliklinikou k rehabilitaci. GOS při překladech na neurologii bylo 3, nyní 3 roky po úrazu je GOS 4, Karnofského škála 80. V tomto případě, kdy došlo k evidentní progresi nálezu na CT ještě bez patrné odezvy v hodnotě ICP, mělo přetrvávání vyšší hladiny proteinu S100B přínos pro gradaci léčebného postupu – urychlení operační revize přední jámy lební, což zabránilo rozvoji sekundárního poranění mozku, ke kterému by mohlo dojít po vyčerpání compliance intrakraniálního prostoru.



Obrázek 7.3 - CT snímek kostní okno, axiální rovina. Frontobasální poranění, mnohočetné zlomeniny frontální kosti, pneumocefalus



Obrázek 7.4 - CT snímek, axiální rovina. Frontobasální poranění, prokrvácené kontuze frontálně vpravo, před revizí



Obrázek 7.5 - CT snímek, axiální rovina, 12 dní po neurochirurgické revizi

8 Závěr

Hodnocení vztahu sérové hladiny proteinu S100B a GCS po primárním poranění CNS:

V našem souboru pacientů jsme prokázali na 5% hladině významnosti statisticky signifikantní závislost sérové hladiny proteinu S100B odebrané nultou hodinou a vstupního GCS. Protein S100B je vysoce specifický pro astroglia a do séra se uvolní jen při porušení hematoencefalické bariéry. Tento výsledek znamená, že vysoká vstupní poúrazová hladina proteinu S100B ukazuje na poškození úrazové poranění mozkové tkáně.

Vstupní hladina proteinu S100B koreluje s tíží poranění CNS. Čím vyšší je tedy vstupní hladina proteinu S 100 B, tím nižší je GCS a lze předpokládat i úrazové změny na CT.



Obrázek 8.1 - CT snímek, axiální rovina.
Normální nález u dítěte s nízkou hladinou proteinu S100B

Normální hladina proteinu S100B znamená negativní CT ve smyslu úrazových změn.

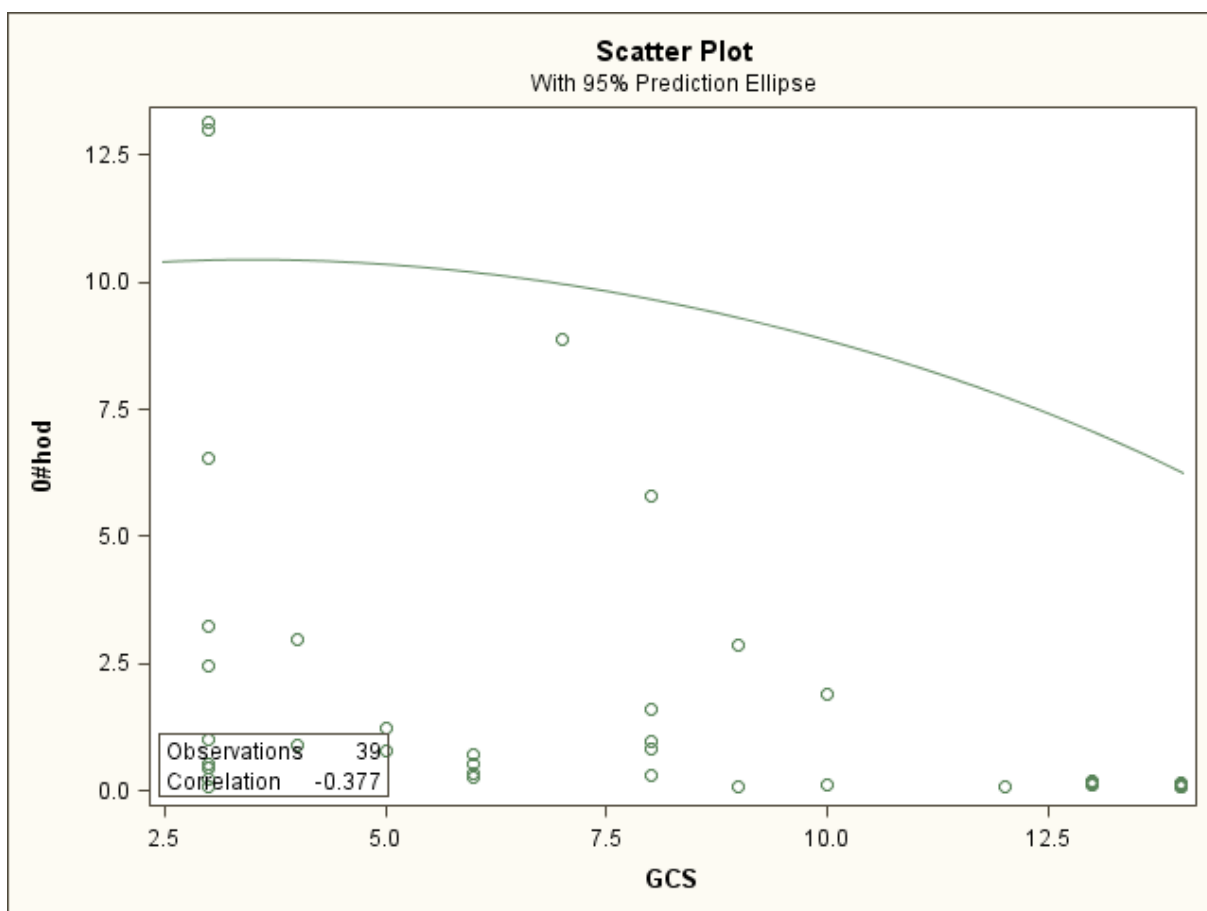
Rychlost poklesu hladiny proteinu S100B mezi nultou a 6. hodinou koreluje s tíží primárního poranění mozku (GCS).

Vstupní hodnota proteinu S100B nekoreluje s GOS. Znamená to, že jakkoliv vysoká vstupní hodnota proteinu S100B v séru odebraná nultou hodinou nepredikuje, zda se nemocné dítě uzdraví zcela nebo mu zůstane neurologický deficit.

Lze tedy říci, že vysoká vstupní hladina proteinu S100B znamená u dětí poranění CNS, ale nemá prediktivní význam na úpravu nemocného dítěte, tedy GOS.

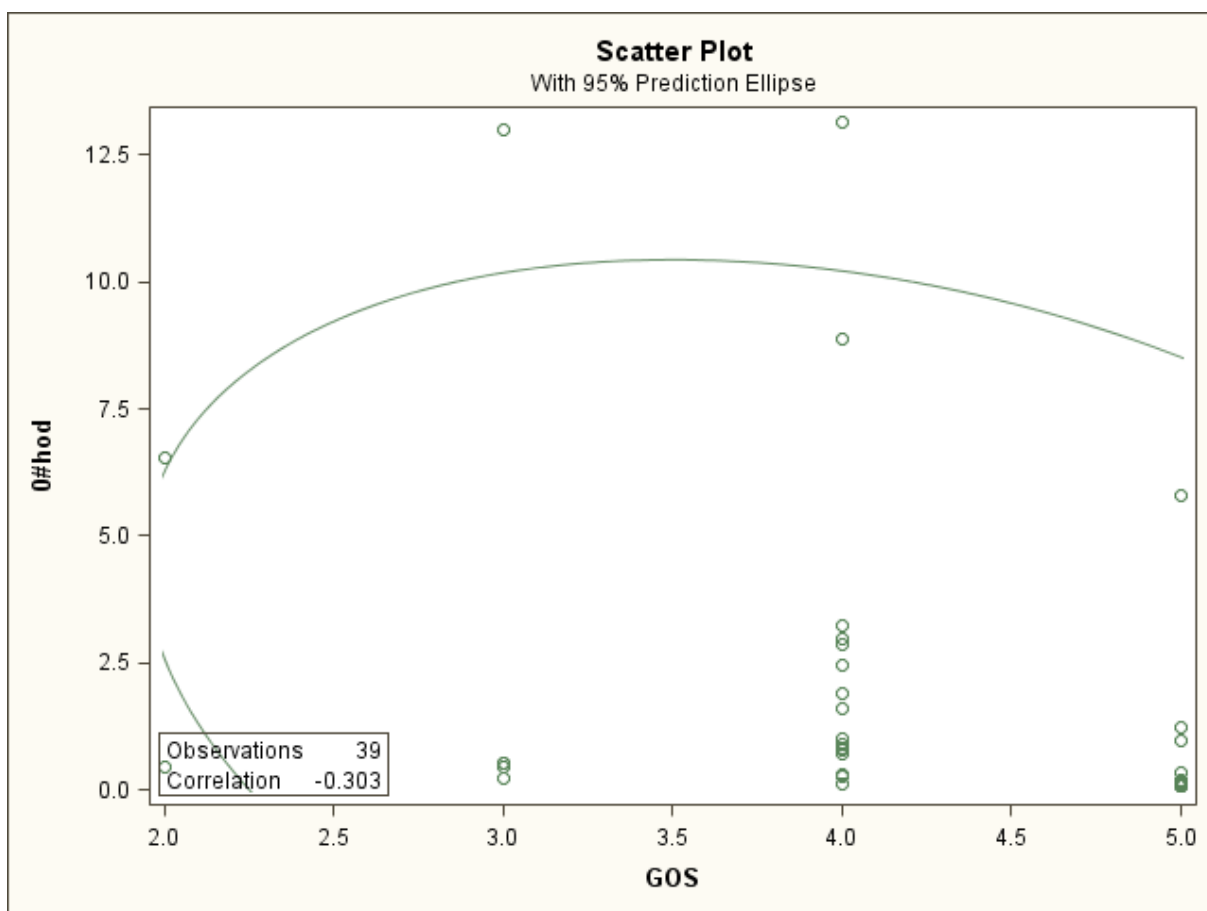
Tento závěr potvrzuje obrázek 8.2 – korelační graf závislosti výše hladiny proteinu S100B 0.hodinu a GCS. Na ose x jsou hodnoty hladiny proteinu S100B nultou hodinou u všech nemocných dětí. Na ose y jsou hodnoty GCS. Tento typ grafu detekuje vybočující jedince, tzn. ty, kteří se nejvíce vymykají modelu. Graf funguje na 95% spolehlivosti. Nad elipsou jsou 2 děti s vysokou hladinou proteinu S100B se kterou koreluje nízké GCS. To

jsou ti, kteří mají výsledné COS nízké. Ostatní jedinci ze souboru jsou rozptýleni uvnitř elipsy, tzn. v normohladinách proteinu S100B, i když iniciální GCS je nízké.



Obrázek 8.2 - korelační graf vztahu hladiny proteinu S100B ke GCS 0.hodinu

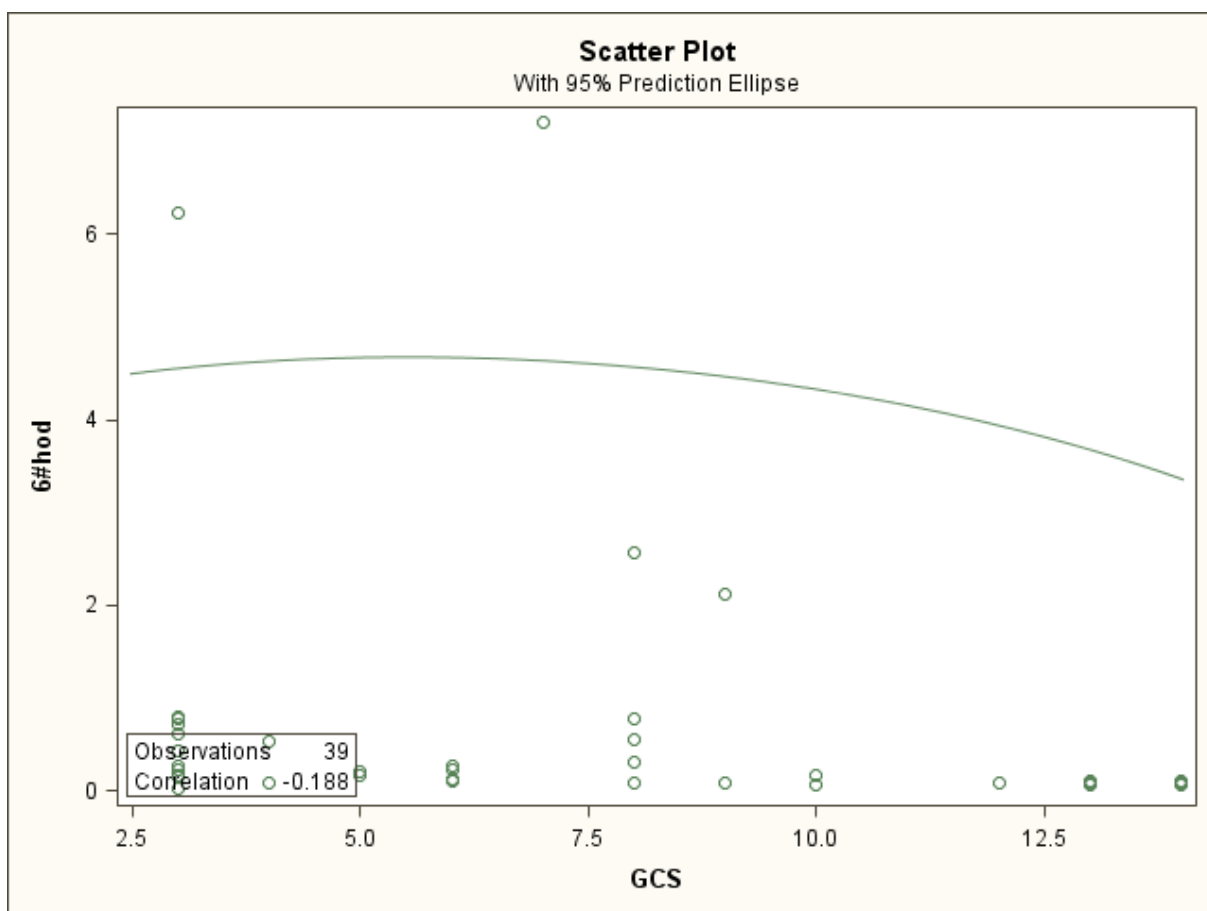
Vztah hladiny proteinu S100B nultou hodinu a GOS ukazuje korelační graf obrázek 8.3. Na tomto grafu je vidět pět jedinců s vyšší vstupní hladinou proteinu S100B, kdy ale pouze 2 mají výsledné GOS 2-3.



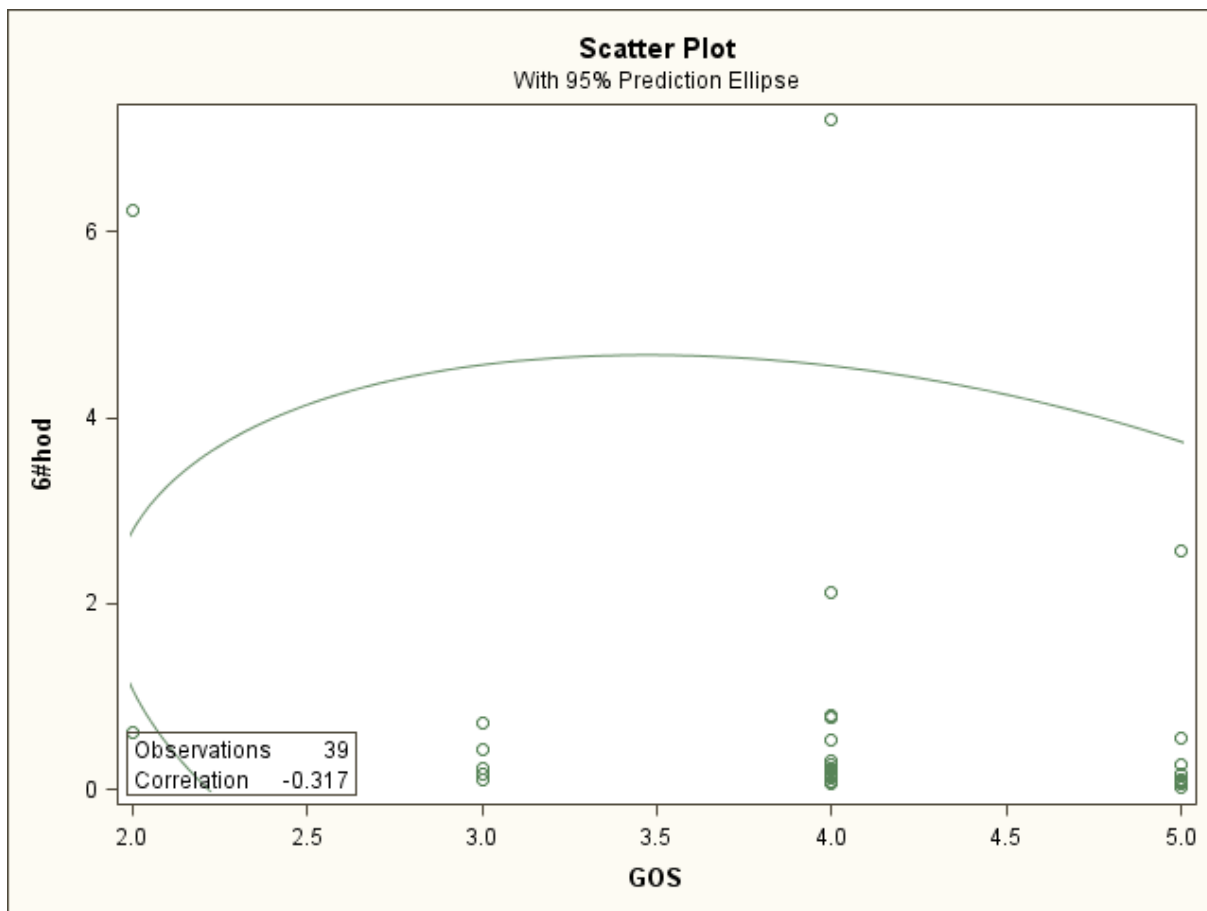
Obrázek 8.3 - Korelační graf hodnoty proteinu S100B 0.hodinu a GOS

I na tomto obrázku 8.4 – korelačním grafu je patrné, že vysoká hladina proteinu S100B 6. hodinu koreluje se vstupním GCS, ale neodpovídá výslednému GOS. To znamená, že i ti, kteří měli 6. hodinu vysokou hladinu proteinu S100B jsou těmi, kteří měli nízké GCS.

Pokud se následně podíváme na obrázek 8.5, který je korelační graf závislosti hladiny proteinu S100B 6. hodinu na GOS vidíme, že došlo k přeskupení oněch pěti jedinců z obrázku ff. Dva jedinci s nízkým GOS jsou opět mimo elipsu, dva jsou již uvnitř elipsy a jeden nad elipsou. Všichni tito mají ještě vyšší hladiny proteinu S100B ,ale výsledné GOS bude 4-5.



Obrázek 8.4 - Korelační graf závislosti GCS a hladiny proteinu S100B 6.hodinu



Obrázek 8.5 - Korelace výsledného GOS a hladiny proteinu S100B 6. hodinu

Hodnocení vztahu sérové hladiny proteinu S100B k predikci rozvoje sekundárního poranění mozku:

Vstupní hodnota hladiny proteinu S100B u dětí neznamená jistotu rozvoje sekundárního poranění mozku. Pro predikci rozvoje sekundárního poranění mozku je rozhodující rychlost poklesu hladiny proteinu S100B k normě. Pokud k poklesu hladiny proteinu S100B na normální hodnoty dojde již po 6 hodinách, lze předpokládat, že k rozvoji sekundárního poranění mozku nedojde.

Rychlost poklesu hladiny proteinu S100B měřené 24. a 72 . hodinu koreluje s GOS. Podle statistického zpracování výsledků našich pacientů je zřejmé, že pomalý pokles hladiny proteinu S100B nebo jeho elevace během léčby je prediktivním faktorem pro rozvoj sekundárního poranění CNS.

Hodnocení vztahu sérové hladiny proteinu S100B k predikci mortality a morbidity u dětí s poraněním CNS:

V našem souboru 39 nemocných dětí nebylo zaznamenáno žádné úmrtí. Nepříznivý výsledek byl zaznamenán u 6 dětí 3 měsíce po úrazu. Půl roku po úrazu byly v této skupině už jen 3 děti. Zbylé 3 děti se dostaly do skupiny GOS 4–5. Dvě děti s GOS 2 mají velmi vážné následky poranění CNS, obě jsou nesoběstačné a do budoucna nelze předpokládat významné zlepšení. Obě tyto děti měly vysoké vstupní hladiny proteinu S100B. U prvního nemocného (v tabulce 4.5 je jako první nemocný) došlo k nárůstu hladiny proteinu S100B

mezi jednotlivými měřeními až do 48. hodiny, pak došlo k poklesu mezi 48. a 72. hodinou, ale konečná hladina proteinu S100B byla třikrát vyšší, než vstupní hodnota hladiny proteinu S100B. Viz Kasuistika 1. U třetího nemocného dítěte jeho stav současné době nevíme, protože rodiče přestali chodit na dlouhodobé kontroly do naší nemocnice.

Z našich výsledků vyplývá statisticky významná závislost mezi hladinou proteinu S100B odebranou 72. hodinu po úrazu a GOS. Opět toto zjištění odráží předešlá fakta. Pokud byla hladina proteinu S100B normální 72. hod po úrazu, došlo buď k poklesu původně vyšších hodnot k normě mezi 48. a 72. hodinou a pak je výsledný klinický stav pacienta dobrý a nebo se hladina proteinu S100B pohybovala v normálních mezích po celé zkoumané období. Pak je jasný dobrý výsledek léčby, protože k rozvoji sekundárního poranění mozku vůbec nedošlo. To znamená, že dlouhodobě přetrvávající vysoká hladina proteinu S100B predikuje výsledek léčby.

Hodnocení vztahu sérové hladiny proteinu S100B a Glasgow Outcome Scale:

Vysoká vstupní hladina proteinu S100B nekoreluje s výsledným GOS, ale důležitá je rychlost poklesu hladiny proteinu S100B k normálním hodnotám.

Podle našich výsledků je podstatná rychlost poklesu hladiny proteinu S100B k normě, než její absolutní hodnota. Z grafů vyplývá závislost rychlosti poklesu hladiny proteinu k normě na výsledném GOS. Děti s návratem hladiny proteinu k normě do 6 hodin po úrazu, resp. přijetí na JIRP, měly všechny GOS 5. Děti, u nichž došlo k poklesu hladiny proteinu k normě po 72. hodinách, měly GOS 2 a 3.

Praktické využití v klinické praxi:

Vyšší vstupní hladina proteinu S100B predikuje poranění mozkové tkáně dříve, než se toto poranění odrazí v klinickém obrazu pacienta a na zobrazovacích vyšetřeních. I přes dobrý klinický stav pacienta jsme tak nabádání k ostražitosti, abychom nepodcenili tíži poranění. Nízká vstupní hladina proteinu S100 znamená negativní nález na CT. Přetrvávající zvýšená hladina proteinu S100B může být důležitá pro rozhodování o změně léčby – chirurgické revizi CNS, invazivní monitoraci pacienta nebo usnadní rozhodování o eventuální tracheostomii u ventilovaných nemocných. Rychlost poklesu hladiny proteinu S100B může sloužit ke kontrole efektivnosti a účinnosti léčby. Viz Kasuistika 2.

Přetrvávající zvýšená hladina proteinu nebo její zvýšení v průběhu léčby může být důležitá pro rozhodování o akceleraci terapie ve smyslu invazivní monitoraci pacienta nebo usnadní rozhodování o eventuální tracheostomii u ventilovaných nemocných. Z uvedeného vyplývá, že největší úlohu v úzdavě nemocného dítěte s TBI hraje zkušený dětský neurointenzivista a včasné indikovaná NCH intervence, která je provedena s maximální možnou šetrností s ohledem na vyvíjející se dětský mozek.

9 Seznam literatury

1. Adelson PD, Clyde B, Kochanek PM, et al: Cerebrovascular response in infants and young children following severe traumatic brain injury: A preliminary report. *Pediatr Neurosurg* 1997; 26:200–207
2. Akhtar JI, Spear RM, Senac MO, Peterson BM, Diaz SM: Detection of traumatic brain injury with magnetic resonance imaging and S100B protein in children, despite normal computed tomography of the brain. *Pediatr Crit Care Med* 4:322–326, 2003
3. Anderson RE, Hansson LO, Nilsson O, Dijlai–Merzoug R, Settergren G: High serum S100B levels for trauma patients without head injuries. *Neurosurgery* 48:1255–1260, 2001
4. Armstead WM: Cerebral hemodynamics after traumatic brain injury of immature brain. *Exp Toxicol Pathol* 1999;51:137–142
5. Balazs R, Hack N, Jorgensen OS. Stimulation of the N–methyl–D–aspartate receptor has a trophic effect on differentiating cerebellar granule cells. *Neurosci Lett*. 1988;87:80–86
6. Barbara B. Aquaporin biology and nervous system. *Curr Neuropharmacol*. 2010 Jun;8(2):97–104.
7. Berger RP The use of serum biomarkers to predict outcome after traumatic brain injury in adults and children *J Head Trauma Rehabil* 2006, 21(4):315–333
8. Berger RP, Kochanek PM, Urinary S100B concentrations are increased after brain injury in children: a preliminary study. 2006 *Pediatr Crit Care Med* 7(6):557–561
9. Berger RP, Adelson PD, Pierce MC, Dulani T, Cassidy LD, Kochanek PM: Serum neuron–specific enolase, S100B, and myelin basic protein concentrations after inflicted and noninflicted traumatic brain injury in children. *J Neurosurg* 103:(1 Suppl) 61–68, 2005
10. Berger RP, Beers SR, Richichi R, Wiesman D, Adelson PD. Serum biomarker concentration and outcomes after pediatric traumatic brain injury. 2007 *J Neurotrauma* 24(12):1793–1801
11. 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.
12. Bode H. *Pediatric Applications of Transcranial Doppler Sonography*. Springer–Verlag. A. Holzhausens; 1988.
13. Brichtová E. : *Kraniocerebrální poranění v dětském věku*, Triton, Praha, 2008

14. Brichtová E. , Kozák L. , Apolipoprotein E genotype and traumatic brain injury in children – Association with neurological outcome, *Child's Nervous System*, 2008, 24: p. 349– 356 DOI 10. 1007/s00381–007–0459–6
15. Busl K. M, Greer D. M. Hypoxic–ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms. *NeuroRehabilitation* 2010 Jan;26(1):5–13. Review.
16. Castellani C, Stojakovic T, Cichocki M, Scharnagl H, Erwa W, Gutmann A, Weinberg AM (2008) Reference ranges for neuroprotein S100B: from infants to adolescents. *Clin Chem Lab Med* 46(9):1296–1299
17. Castellani C, Bimbashi P, Ruttensstock E, Sacherer P, Stojakovic T, Weinberg AM: Neuroprotein S100B—a useful parameter in paediatric patients with mild traumatic brain injury?. *Acta Paediatr* 98:1607–1612, 2009
18. Choi DW, Maulucci–Gedde M, Kriegstein AR: Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture. *J Neurosci* 1987; 7:357–368
19. Choi DW. Calcium–mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage. *Trends Neurosci.* 1988;11:465–469
20. Choi DW. Excitotoxic cell death. *J Neurobiol.* 1992;23:1261–1276
21. Gazzolo D, Fabrizio M, Bruschetti M, Marchese N, Lituania M, Mangraviti S, Pedrazzi E, Bruschetti P. Pediatric Concentrations of S100B Protein in Blood: Age– and Sex–related Changes. *Clinical Chemistry* 49, No. 6, 2003
22. Gennarelli TA. Mechanisms of brain injury *J Emerg Med* 1993; 11(Suppl 1): 5–11
23. Geyer C, Ulrich A, Gräfe G, Stach B, Till H: Diagnostic value of S100B and neuron–specific enolase in mild pediatric traumatic brain injury. *Clinical article. J Neurosurg Pediatr* 4:339–344, 2009
24. Grivna, M. ; Celko, A. M. ; Benešová, V. Perspektiva v prevenci dětských úrazů České republice. *Ceskoslovenská Pediatrie*, 2006, roč. 61, c. 6, s . 374–378
25. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J Neurochem.* 2006;97:1634–1658.
26. Halliwell SC, Yan EB, Agyapomaa DA, Bye N, Morganti–Kossmann MC. Post–traumatic hypoxia exacerbates brain tissue damage: analysis of axonal injury and glial responses. *J Neurotrauma.* 2010 Nov;27(11):1997–2010.
27. Hardingham GE. Coupling of the NMDA receptor to neuroprotective and neurodestructive events. *Biochem Soc Trans.* 2009 Dec;37(Pt 6):1147–60. Review

28. Claus W, Heizmann, Günter Fritz, Beat W. Schäfer. S100 proteins: structure, functions and pathology, *Frontiers in Bioscience* 7, d1356–1368, May 1, 2001)
29. Kalina M. *Akutní neurologie*. Triton 2000
30. Kleindienst A, Tolias CM, Corwin FD, Muller C, Marmarou A, Fatouros P, Bullock MR 2005 Assessment of cerebral S100B levels by proton magnetic resonance spectroscopy after lateral fluid–percussion injury in the rat. *J Neurosurg* 102(6):1115–1121
31. Kochanek PM, Robert S. B. Clark, Randall A. R, Andelson PD, Bell MJ, Whalen MJ, Robertson CL, Satchell MA, Seidberg NA, Marion DW, Jenkins LW. Biochemical, cellular, and molecular mechanisms in the evolution of secondary damage after severe traumatic brain injury in infants and children: Lessons learned from the bedside. *Crit Care Med* 2000 vol 1, No 1, 4– 16
32. Langlois JA, Rutland–Brown W, Thomas KE. Traumatic brain injury in the United States. In: CDC, ed. *National Center for Injury Prevention and Control*, 2006
33. LaPlaca MC, Prado GR, Cullen D, Simon CM. Plasma membrane damage as a marker of neuronal injury. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009;2009:1113–6.
34. Lee MC, Ting KK, Adams S, Brew BJ, Chung R, Guillemain GJ. Characterisation of the Expression of NMDA Receptors in Human Astrocytes. *PLoS One*. 2010 Nov 30;5(11):e14123.
35. Lescohier I, DiScala C: Blunt trauma in children: Causes and outcomes of head versus extracranial injury. *Pediatrics* 1993; 91:721–725
36. Lindberg L, Olsson AK, Anderson K, et al: Serum S100 protein levels after pediatric cardiac operations: A possible new marker for postperfusion cerebral injury *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116:281–285
37. Lo EH. Degeneration and repair in central nervous system disease. *Nat Med*. 2010 Nov;16(11):1205–9. Epub 2010 Sep 21.
38. Lo TY, Jones PA, Minns RA: Pediatric brain trauma outcome prediction using paired serum levels of inflammatory mediators and brain – specific proteins (2009) *J Neurotrauma* 26: 1479–1487
39. Maschmann J, Erb MA, Heinemann MK, et al : Evaluation of protein S100 serum concentration in healthy newborn and seven newborns with perinatal acidosis. *Acta Paediatr* 2000; 89:533–535
40. Morochovic R, Rácz O, Kitka M, Pingorová S, Cibur P, Tomková D, et al. : Serum S100B protein in early management of patients after mild traumatic brain injury. *Eur J Neurol* 16:1112–1117, 2009

41. Nagdyman N, Komen W, Ko H et al: Early biochemical indicators of hypoxic–ischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatr Res* 2001; 49:502–506
42. Nigaard O, Langbakk B, Romner B: Age and sex related changes of S100B protein concentrations in cerebrospinal fluid and serum in patients with no previous history of neurological disorder. *Clin Chem* 1997;43: 541–543
43. Nortje J, Menon D. K. Traumatic brain injury: physiology, mechanisms and outcome. *Opin Neurol* 2004 Dec;17(6):711–8
44. Obrist WD, Langfitt TW, Jaggi JL, et al: Cerebral blood flow and metabolism in comatose patients with acute head injury Relationship to intracranial hypertension. *J Neurosurg* 1997; 61:241–251
45. Orlando Regional Healthcare, Education and Development. 2004. Overview of adult traumatic brain injuries. Accessed 2008–01–16.
46. Pohl D, Ishmaru MJ, Bittigau P, Stadhaus D, Hubner C, Olney JW, Turski L, Ikonomidou C. NMDA antagonists and apoptotic cell death triggered by head trauma in developing rat brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1999;96:2508–2513.
47. Portela V C, Tort ABL, Schaf DV, Ribeiro L, Nora DB, Wulz R, et al. The serum S100B concentration is age dependent. *Clin Chem* 2002;48:950–952
48. Rossi DJ, Oshima T, Attwell D. Glutamate release in severe brain ischaemia is mainly by reversed uptake. *Nature*. 2000;403:316–321
49. Routsis C, Stamataki E, Nanas S, Psachoulia C, Stathopoulos A, Koroneos A, Zervou M, Jullien G, Roussos C. Increased levels of serum S100B protein in critically ill patients without brain injury. 2006 *Shock* 26(1):20–24
50. Ruppel RA, Kochanek PM, Adelson PD et al: Endothelin –1 is increased in cerebrospinal fluid following traumatic brain injury in children. *Crit Care Med* 1999;27:A76
51. Sandler SJI, Figaji AA, Adelson PD: Clinical applications of biomarkers in pediatric traumatic brain injury. *Childs Nerv Syst* 26:205–213, 2010
52. Shore PM, Berger RP, Varma S, Janesco KL, Wisniewski SR, Clark RS, Adelson PD, Thomas NJ, Lai YC, Bayir H, Kochanek PM (2007) Cerebrospinal fluid biomarkers versus glasgow coma scale and glasgow outcome scale in pediatric traumatic brain injury: the role of young age and inflicted injury. *J Neurotrauma* 24(1):75–86
53. Spinella PC, Dominguez T, Drott HR, Huh J, McCormick L, Rajendra A, Argon J, McIntosh Tracy, Helfaer M. S100 β protein–serum levels in healthy children and its association with outcome in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2003 Vol. 31, No 3 939 – 945

54. Thornhill S, Taesdale GM, Murray GD, et al. Disability in young people and adults one year after head injury: prospective cohort study. *BMJ* 2000; 320:1631–5)
55. Tolia C and Sgouros S. 2006. Initial evaluation and management of CNS injury. *Emedicine. com*. Accessed January 4, 2007.
56. W J Townend, M J Guy, M A Pani, B Martin, D W Yates. Head injury outcome prediction in the emergency department: a role for protein S100B? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:542–546
57. Vavilala MS, Lee LA, Lam AM. Cerebral blood flow and vascular physiology. *Anesthesiol Clin North America*. 2002;20:247–64
58. Vavilala MS, Newell DW, Junger E, Douville CM, Aaslid R, Rivara FP, Lam AM. Dynamic cerebral autoregulation in healthy adolescents. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46:393–7.
59. Verkhratsky A, Kirchhoff F. NMDA Receptors in glia. *Neuroscientist*. 2007;13:28–37
60. 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;75:1786–93
61. Yoshida T, Nakamura H, Masutani H, Yodoi J. The involvement of thioredoxin and thioredoxin binding protein-2 on cellular proliferation and aging process. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1055:1–12.

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala svému školiteli prim. MUDr. Milanu Chocovi, CSc. za vstřícnost a podporu při vedení práce.

Děkuji prof. MUDr. Petru Havránkovi, CSc, přednostovi Kliniky dětské chirurgie a traumatologie Fakultní Thomayerovy nemocnice, že mi umožnil, aby práce mohla vzniknout na jeho pracovišti. Díky jeho erudici v oblasti kostní traumatologie získala klinika statut traumacentra. Traumacentrum zde umožňuje koncentrovat těžce poraněné děti, včetně dětí s kraniocerebrálním poraněním. Bez této podpory by moje práce nemohla vzniknout.

Poděkování patří také MUDr. Martinovi Prchlíkovi za obětavou péči o děti po kraniocerebrálním onemocnění na Jednotce intenzivní a resuscitační péče Kliniky dětské chirurgie a traumatologie Fakultní Thomayerovy nemocnice. Bez jeho vynikajících medicínských znalostí by naše výsledky u nemocných s kraniotraumaty nikdy nebyly tak výborné.

V neposlední řadě chci poděkovat prof. MUDr. Vladimíru Benešovi, DrSc. za podporu a pomoc při výběru tématu práce.

Za statistické zpracování dat děkuji Mgr. Michalu Vrabčovi.