

doi: 10.48095/ccsnn2021562

Protein S 100B a jeho prognostické možnosti u kraniocerebrálních traumat

Protein S 100B and its prognostic possibilities in craniocerebral trauma

Souhrn

Cíl: Cílem práce bylo stanovit roli prognostických možností proteinu S 100B jako možného biochemického markeru u pacientů s kraniocerebrálním poraněním. **Soubor a metodika:** Do pilotní studie bylo zařazeno celkem 22 pacientů s kraniocerebrálním poraněním verifikovaným CT. Byla sledována hladina proteinu S 100B do 3 h a dále po 8, 12, 24 a 72 h od úrazu. **Výsledky:** Při měření do 3 h od úrazu byly naměřeny nejvyšší hodnoty – medián 0,624 (0,166; 1,250) µg/l, které v následujících hodinách statisticky signifikantně poklesly. Prokázali jsme významnou středně silnou negativní korelaci mezi hodnotami proteinu S 100B naměřenými ve všech časech a vstupními hodnotami Glasgow Coma Scale (GCS), přičemž nejsilněji korelovaly po 72 h. Nebyla prokázána významná závislost hladin proteinu S 100B na věku pacientů. U sdružených poranění byla prokázána vyšší vstupní hladina proteinu – medián S 100B 1,250 (1,180; 3,380) µg/l než u izolovaných kraniotraumat – medián 0,438 (0,154; 0,681) µg/l. U pacientů s neuspokojivým klinickým stavem (GCS ≤ 12) 4. den hospitalizace byly prokázány významně vyšší hodnoty proteinu S 100B po 24 a 72 h. Nejspolehlivější predikce příznivého klinického stavu 4. den (GCS ≥ 13) byla možná po 72 h při hladině proteinu S 100B ≤ 0,132 µg/l se senzitivitou 94,1 % a specificitou 100 %. **Závěr:** Studie podporuje možnost potenciálního prognostického použití sérové hodnoty proteinu S 100B u pacientů s kraniocerebrálním traumatem.

Abstract

Aim: The aim of this study was to explore prognostic capabilities of protein S 100B as a possible biochemical marker in patients with traumatic brain injury. **Materials and methods:** In this pilot study, we enrolled 22 patients with a traumatic brain injury verified on CT. S 100B levels were measured within 3 h and later on after 8, 12, 24 and 72 h following the trauma. **Results:** Initial checks of levels within 3 h following the trauma proved to be at a peak median 0.624 (0.166; 1.250) µg/L, and in the following hours the values declined with statistical significance. We proved a significant moderate negative correlation between the values of protein S 100B measured at all time checkpoints with initial Glasgow Coma Scale (GCS) values, with the highest correlation after 72 h. We did not prove any significant dependency of the levels of protein S100B and patient's age. Higher levels of protein S 100B were found in patients with additional injuries with a median of 1.250 (1.180; 3.380) µg/L compared to patients with isolated traumatic brain injury with a median of 0.438 (0.154; 0.681) µg/L. Patients with unsatisfactory clinical outcome (GCS ≤ 12) on Day 4 were found to have higher levels of protein S 100B after 24 and 72 h. The most reliable cut-off level of protein S 100B for predicting favorable clinical outcome (GCS ≥ 13) on Day 4 was possible after 72 h at the level of ≤ 0.132 µg/L with 94.1% sensitivity and 100% specificity. **Conclusion:** The study supports the potential prognostic use of serum S 100B protein in patients with with traumatic brain injury.

Úvod

Četnost traumatického postižení CNS, které vyžaduje hospitalizaci, je přibližně 300 případů / 100 000 obyvatel / rok [1]. Smrčka et al ve své práci uvádí, že se jedná o jednu z hlavních příčin morbidit a mortality v rozvinutých a rozvojových zemích. Jako příčiny

poranění mají největší zastoupení dopravní nehody, pády, úrazy či napadení [2]. Kombinace technologických, restriktivních, edukačních a preventivních opatření sice přináší pozitivní výsledky [3], ale ani navzdory nim nelze tyto příčiny plně eliminovat. Diagnostika se opírá o provedení dostupné, ča-

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

Š. Trnka, J. Jablonský, P. Stejskal,
L. Hrabálek, M. Vaverka,
D. Krahulík

Neurochirurgická klinika
LF UP a FN Olomouc



MUDr. Štefan Trnka
Neurochirurgická klinika
LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
e-mail: stevotrnrka@gmail.com

Přijato k recenzi: 1. 7. 2020

Přijato do tisku: 4. 11. 2021

Klíčová slova

protein S 100B – traumatické poranění mozku – CT – Glasgow Coma Scale

Key words

protein S 100B – traumatic brain injury – CT – Glasgow Coma Scale

Tab. 1. Klinický stav pacientů podle stupně GCS při vstupním vyšetření.

Stupeň	GCS	Počet pacientů
lehké poranění	13–15	15 (68,2 %)
středně těžké poranění	9–12	1 (4,5 %)
těžké poranění	≤ 8	6 (27,3 %)

GCS – Glasgow Coma Scale

kranIOCerebrální (KC) biomarker. Jeho stanovení by mělo také význam u pacientů, u nichž nelze hodnotit neurologický stav ani stav vědomí, neboť tyto stavy jsou zkrácené navozenou sedací či relaxací při intubaci [5]. V literatuře se nyní uvádí mnoho potenciálních markerů, nicméně nejčastěji zmiňovaným je protein S 100B, který se definicí KC biomarkeru přibližuje nejvíce.

Protein S 100B je vápník vázající protein, který se uvolňuje z poškozené nervové tkáně. Kromě kranIálních zdrojů, které představují zejména Schwannovy buňky, má protein S 100B několik extrakraniálních zdrojů jako např. chondrocyty či adipocyty [6]. První studie zabývající se využitím tohoto proteinu jako KC biomarkeru byly publikovány Ingebrigtsenem et al roku 1995 [7]. V praxi se využívá jako marker diagnostiky a monitorování maligního melanomu, v mozkomíšním moku jsou potvrzené změny hladin u neurodegenerativních onemocnění a v neposlední řadě se používá jako již zmiňovaný marker poškození CNS. O jeho funkci pojednává mnoho prací. Účinek a fyziologické funkce proteinu S 100B závisí na koncentraci, přičemž nižší koncentrace (nanomolární hodnoty) jsou prospěšné a vyšší (mikromolární hodnoty) škodlivé [8]. Eliminační poločas proteinu S 100B je 97 min [9].

Hlavním cílem práce bylo ověřit možnost predikce klinického výsledku u pacientů s KC traumatem na základě stanovení sérových hodnot proteinu S 100B. Sekundárním cílem bylo stanovit vliv času, vstupního klinického stavu, věku a rozsahu traumatu na hladinu a dynamiku sérové hladiny proteinu S 100B.

Soubor a metody

Do studie byli zařazeni pacienti s graficky verifikovaným KC poraněním různého typu, kteří byli hospitalizováni na Neurochirurgické klinice FN Olomouc od dubna 2019 do prosince 2019 a kterým byl proveden iniciální odběr proteinu S 100B do 3 h od úrazu. Ze studie byli vyloučeni pacienti s anamnézou melanomu nebo jinou malignitou, ja-

terní cirhózou, srdečním infarktem či závažnou infekcí. U pacientů byla sledována dynamika hodnot proteinu S 100B v krvi do 3 h od úrazu a dále pak za 8, 12, 24 a 72 h od úrazu. Celkově šlo tedy o pět hodnot proteinu S 100B. Jednalo se o standardní odběr krevního séra z periferní krve.

U všech pacientů byla provedena a hodnocena CT mozku vstupně a dále pak kontrola v časovém odstupu 8 a 24 h. Pozitivní nález představovaly tyto jednotky: subdurální hematom, epidurální hematom, traumatické subarachnoidální krvácení, traumatické intracerebrální hematom, kontuze mozku, pneumocefalus, difúzní axonální poškození, zlomenina baze lební či kalvy. Pacienti byli dále rozděleni na skupinu s izolovaným KC traumatem a skupinu se sdruženým poraněním.

U každého pacienta se hodnotil stav vědomí pomocí Glasgow Coma Scale (GCS) [10]. Vstupní hodnotu představovalo GCS při iniciálním vyšetření pacienta. Výstupní GCS bylo hodnoceno 4. den hospitalizace. Podle hodnot byli pacienti rozděleni do tří skupin dle American Brain Injury Association (ABIA) na lehké (GCS 15–13), středně těžké (GCS 12–9) a těžké trauma (GCS 8 a méně) [11]. Pacienti se vstupní poruchou vědomí, kteří vyžadovali okamžitou intubaci, byli jednotně řazeni do skupiny pacientů s GCS 3, a to pro absenci údaje o iniciálním GCS. Čtvrtý den hospitalizace byl hodnocen výstupní klinický stav. Za uspokojivý byla považována hodnota GCS ≥ 13, za neuspokojivý ≤ 12.

Vzorky krve byly zpracovány na Oddělení klinické biochemie FN Olomouc. Protein S 100B byl stanoven soupravou Elecsys S 100, kalibrátor S 100 CalSet od firmy Roche (Basilej, Švýcarsko) na analyzátoru Cobas 8000 (Roche, Basilej, Švýcarsko), metodou elektrochemiluminiscence. Jako referenční mez (cut-off) je stanovena hodnota 0,105 µg/l, kterou uvádí výrobce v příbalové informaci k soupravě.

Ke statistickému zpracování byl použit statistický software IBM SPSS Statistics for Win-

dows, Version 23.0 (Armonk, NY, USA). Kvantitativní data byla popsána pomocí percentilů: medián (25. percentil; 75. percentil). Změny hladiny proteinu S 100B v čase byly analyzovány pomocí Friedmanova testu a Wilcoxonova párového post-hoc testu s Bonferoniho korekcí signifikance na mnohonásobné porovnávání. Závislost mezi hladinou proteinu S 100B a škálou GCS, resp. věkem pacientů byla posuzována pomocí Spearmanovy korelační analýzy. K posouzení závislosti mezi hladinou proteinu S 100B a rozsahem KC traumatu, resp. uspokojivým/neuspokojivým klinickým výsledkem dle GCS 4. den hospitalizace byl použit Mann-Whitneyho U test. Ke grafické prezentaci hladin proteinu S 100B byly použity kvartilové box grafy. Medián hladiny proteinu S 100B je znázorněn tučnou čarou uvnitř boxu, dno a horní část boxu prezentují 1. a 3. kvartil, svorky prezentují minimální a maximální hladinu proteinu S 100B. Symbolem kroužek jsou označeny odlehle hodnoty (outliers) a symbolem hvězdička jsou označeny extrémní hodnoty. Křivka receiver operating characteristic (ROC) byla použita pro vyhledání optimální cut-off hodnoty (prahu) hladiny proteinu S 100B pro predikci příznivého klinického stavu (GCS 13–15 bodů) 4. den hospitalizace. Vzhledem k malému rozsahu výběru nebyla ověřena normalita a byly použity neparametrické metody. Za statisticky významné jsou považovány výsledky testů s hodnotou p menší než 0,05.

Výsledky

Do studie bylo zařazeno celkem 22 pacientů, z toho 18 mužů (82 %) a 4 ženy (18 %). Průměrný věk byl 60,0 let, směrodatná odchylka (SD) 16,6 roků. Věkové rozpětí bylo od 35 do 86 let. Sdružené poranění utrpělo pět pacientů (23 %), 17 pacientů (77 %) mělo izolované kraniotrauma. Z celkového počtu 22 pacientů zemřel pouze jeden pacient (4,5 %). Rozdělení pacientů podle vstupních hodnot GCS ukazují tab. 1.

Změny sérové hladiny proteinu S 100B v čase

Hladiny proteinu S 100B měřené v čase se statisticky významně lišily. Nejvyšší hladiny byly naměřeny při vstupním měření 0,624 (0,166; 1,250) µg/l, v následujících hodinách došlo ke statisticky významnému poklesu – po 8 h 0,199 (0,125; 0,386) µg/l, p = 0,027; po 12 h 0,183 (0,119; 0,316) µg/l, p = 0,001; po 24 h 0,174 (0,089; 0,255) µg/l, p = 0,006 a po 72 h 0,091 (0,069; 0,133) µg/l, p = 0,001. Vývoj hladin proteinu S 100B v čase je uveden v obr. 1.

Vztah mezi vstupní hodnotou GCS a hladinami proteinu S 100B

Pozorovali jsme statisticky významnou středně silnou negativní korelaci mezi hodnotami proteinu S 100B naměřenými ve všech časech a vstupními hladinami GCS. Vyšší hodnoty proteinu S 100B korelují s nižšími hodnotami GCS. Nejsilněji korelovaly hladiny vstupního GCS s hladinami proteinu S 100B naměřenými po 72 h ($r = -0,663$, $p = 0,0008$). Mezi vstupním GCS a hladinou proteinu S 100B po 24 h byla korelace $r = -0,636$ ($p = 0,0015$), s hladinou proteinu S 100B po 12 h byla korelace $r = -0,546$ ($p = 0,009$), s hladinou proteinu S 100B po 8 h korelace $r = -0,514$ ($p = 0,014$) a se vstupní hladinou proteinu S 100B do 3 h koreloval vstupní GCS $r = -0,470$ ($p = 0,027$).

Posouzení vztahu mezi hladinou proteinu S 100B a věkem pacientů

Nebyla prokázána významná korelace hladiny proteinu S 100B a ani velikosti poklesu hladiny proteinu S 100B v jednotlivých časech s věkem. Hodnoty jsou uvedeny v tab. 2.

Vztah mezi rozsahem traumatu a hladinou proteinu S 100B

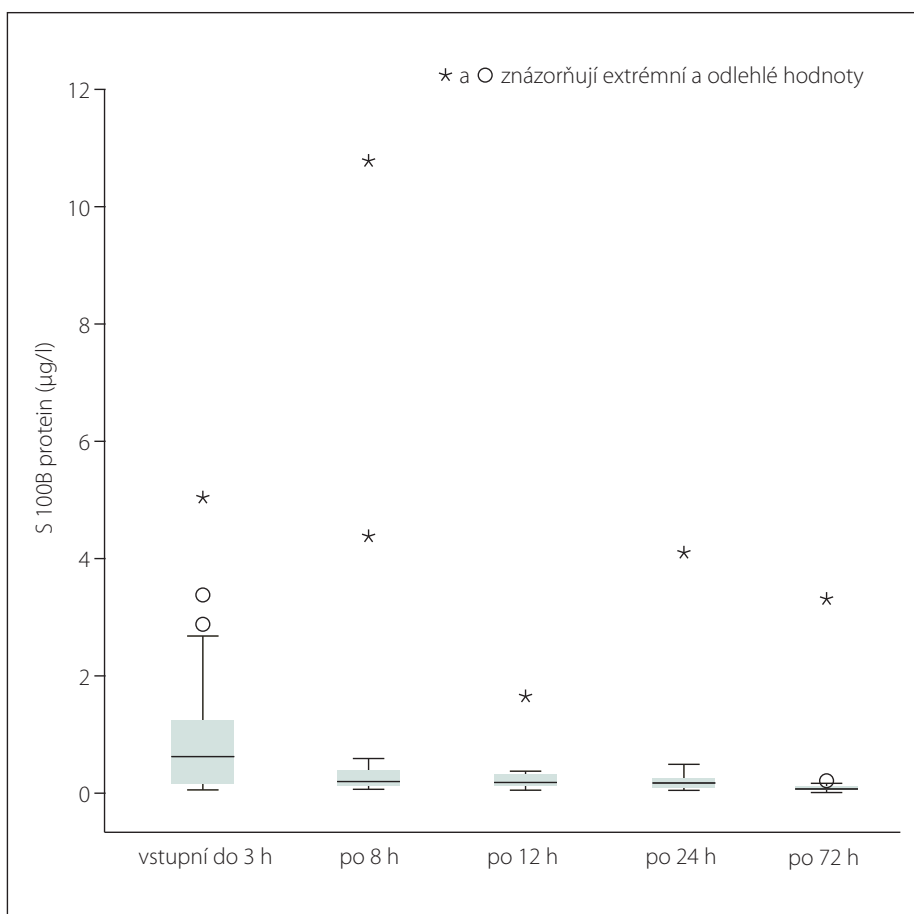
U sdružených poranění byla prokázána signifikantně vyšší vstupní hladina proteinu S 100B než u izolovaných kraniotraumat $1,250$ ($1,180; 3,380$) vs. $0,438$ ($0,154; 0,681$) $\mu\text{g/l}$; $p = 0,026$. Kromě toho byl u sdružených poranění prokázán signifikantně větší pokles hladiny proteinu S 100B po 12, 24 a 72 h.

Vztah mezi proteinem S 100B a GCS 4. den hospitalizace

Po 24 hodinách byly pozorovány vyšší hodnoty proteinu S 100B ve skupině pacientů s neuspokojivým klinickým stavem 4. den hospitalizace – $0,308$ ($0,253; 0,492$) $\mu\text{g/l}$ vs. $0,100$ ($0,083; 0,235$) $\mu\text{g/l}$; $p = 0,021$. Vyšší hladiny proteinu S 100B ve skupině pacientů s neuspokojivým klinickým stavem 4. den hospitalizace byly pozorovány také po 72 h $0,187$ ($0,160; 0,231$) $\mu\text{g/l}$ vs. $0,072$ ($0,059; 0,097$) $\mu\text{g/l}$; $p = 0,0015$. Výsledky porovnání jsou uvedeny v tab. 3.

Predikce příznivého výstupního klinického stavu

Z 22 pacientů byl příznivý klinický stav 4. den hospitalizace zjištěn u 17 pacientů (77,3 %) a nepříznivý klinický stav u 5 pacientů (22,7 %). Počty pacientů jsou velmi nízké pro získání validních výsledků ROC analýzy, proto jsou tyto pouze orientační. Hodnota



Obr. 1. Distribuce hladin proteinu S 100B v čase.

Fig. 1. Distribution of S 100B protein levels over time.

statistiky plocha pod křivkou (area under curve; AUC) > 0,75 byla zjištěna pouze pro prediktor hladiny proteinu S 100B po 12 h (AUC = 0,776; $p = 0,066$), po 24 h (AUC = 0,847; $p = 0,021$) a po 72 h (AUC = 0,976; $p = 0,002$). Nejvyšší senzitivita a specifita pro predikci příznivého výstupního klinického stavu byla získána pro cut-off hodnotu 0,132 parametru hladiny proteinu S 100B po 72 h: senzitivita 94,1 % (95% CI: 71,3–99,8 %), specifita 100 % (95% CI: 54,9–100 %) (obr. 2).

Diskuze

Výsledky naší pilotní studie podporují možnost potenciálního prognostického použití sérové hodnoty proteinu S 100B u pacientů s KC traumatem. Nejspolehlivější predikce příznivého klinického stavu (GCS ≥ 13) u pacientů s KC traumatem 4. den hospitalizace byla získána po 72 h při hladině proteinu S 100B $\leq 0,132$ $\mu\text{g/l}$ se senzitivitou 94,1 % a specifitou 100 %. U pacientů s neuspokojivým klinickým výsledkem ve 4. den hospitalizace (GCS ≤ 12), byly prokázány statisticky významně vyšší hladiny proteinu S 100B po

Tab. 2. Hodnota korelačního koeficientu r a odpovídající p-hodnota testu významnosti korelačního koeficientu pro korelaci hladin proteinu S 100B s věkem pacientů.

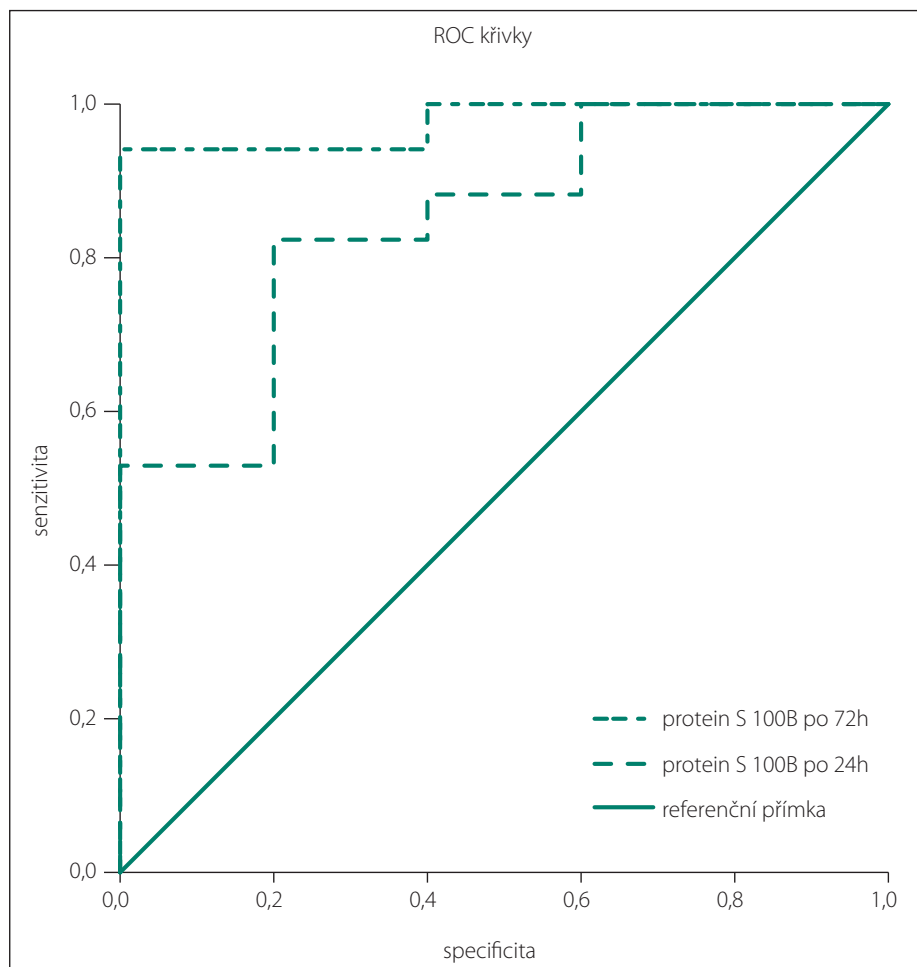
Protein S 100B vs. věk	r	p
vstupní do 3 h	-0,022	0,921
po 8 h	0,093	0,680
po 12 h	0,029	0,899
po 24 h	0,103	0,647
po 72 h	0,270	0,224
změna za 8 h	0,085	0,708
změna za 12 h	-0,058	0,797
změna za 24 h	-0,175	0,435
změna za 72 h	-0,306	0,167

24 a 72 h. Naopak pacienti, u nichž hladina proteinu S 100B klesla po 24 nebo 72 h pod referenční mez, dosáhli 4. den hospitalizace dobrého klinického stavu (GCS 13–15).

Tab. 3. Výsledky porovnání hladin proteinu S 100B ve skupině s uspokojivým výstupním klinickým výsledkem (GCS 13–15) a s nespokojivým výstupním klinickým výsledkem (GCS ≤ 12) 4. den hospitalizace.

S 100B (µg/l)	GCS 4. den hospitalizace						p
	GCS ≤ 12 (n = 5)			GCS 13–15 (n = 17)			
	medián	minimum	maximum	medián	minimum	maximum	
vstupní do 3 h	1,070	0,223	3,380	0,543	0,056	5,040	0,170
po 8 h	0,244	0,179	4,380	0,148	0,066	10,780	0,127
po 12 h	0,312	0,212	1,650	0,140	0,051	0,375	0,066
po 24 h	0,308	0,117	4,100	0,100	0,048	0,322	0,021
po 72 h	0,187	0,133	3,330	0,072	0,030	0,171	0,0015
změna za 8 h	-0,389	-2,864	1,700	-0,282	-4,575	9,530	0,906
změna za 12 h	-0,858	-3,052	0,023	-0,347	-4,700	0,252	0,557
změna za 24 h	-0,141	-3,127	1,420	-0,393	-4,805	0,199	0,969
změna za 72 h	-0,446	-3,149	0,650	-0,463	-4,965	-0,021	0,457

p – hodnota signifikance Mann-Whitney U testu



Obr. 2. Křivka ROC – predikce příznivého výstupního klinického stavu na základě hladiny proteinu S 100B po 24 h a po 72 h.

ROC – receiver operating characteristic

Fig. 2. ROC curve – prediction of a favorable clinical outcome based on the S 100B protein level after 24 h and after 72 h.

ROC – receiver operating characteristic

Recentní tuzemská studie na větším vzorku pacientů pozorovala obdobně u skupiny s příznivým klinickým stavem jednoznačnou a rychlou tendenci k poklesu hladin na referenční hladinu, naopak u pacientů s nepříznivým klinickým stavem hladiny stagnovaly nad referenční hodnotou a byl u nich pozorován pokles [5].

Uznávané tvrzení o uvolnění proteinu S 100B z poškozené nervové tkáně pozorujeme i v naší studii. U většiny pacientů s KC traumatem verifikovaným CT mozku byla zjištěna zvýšená hladina proteinu S 100B (mimo jeho fyziologické rozmezí). První hodnota s odběrem do 3 h od traumatu byla nejvyšší, poté jsme zaznamenali dynamický pokles.

Úvahou o korelaci hladiny proteinu S 100B a tíži poranění se zabírali ve své práci Hermann et al. Prokázali stratifikaci pacientů podle závažnosti zranění prostřednictvím proteinu S 100B. Jejich výsledky ukazují nízké hladiny proteinu S 100B u pacientů s lehkým traumatickým poraněním mozku a vyšší hladiny u pacientů se středně těžkým (GCS 9–13) a těžkým (GCS 8 a méně) poraněním mozku [12]. V naší studii bylo pozorováno, že vyšší hladiny proteinu S 100B korelují s nižšími hodnotami GCS.

Nebyla zjištěna významná korelace hladin proteinu S 100B s věkem pacientů, což je sice v rozporu s prací Piknera et al, kteří prokázali rozdíly v hladině proteinu S 100B podle věku, nicméně v definitivním závěru poukazují na rozdíly natolik minimální, že nemají klinický dopad na interpretaci [13].

Protein S 100B má také jiné zdroje. Právě tyto extrakraniální zdroje mohou ovlivnit iniciační hodnotu v séru. Práce Pfortmüllera et al poukazuje na to, že koncentrace proteinu S 100B jsou u pacientů s těžkým polytraumatem v zásadě stejné bez ohledu na přítomnost či absenci KC poranění [14]. V naší studii byla pozorována vyšší hladina tohoto proteinu u pacientů se sdruženým poraněním v porovnání s pacienty s izolovaným kraniotraumatem.

Limitací studie představoval nízký počet zkoumaných případů, nízký počet žen, nehomogenita souboru, dále se studie nezaobírala vztahem proteinu S 100B ke komorbiditám a přidruženým poraněním. Za výstupní klinický stav byl považován 4. den hospitalizace – chybí sledování v delším časovém úseku.

Závěr

Pilotní studie potvrdila nález vyšších hladin proteinu S 100B u nemocných s těžkými formami KC poranění a možnost potenciálního prognostického použití, které je ale ovlivněno případnou koincidencí se sdruženým charakterem poranění.

Etické aspekty

Práce byla provedena ve shodě s Helsinskou deklarací z roku 1975 a jejími revizemi v letech 2004 a 2008 a byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UP v Olomouci 8. 2. 2021, jednacím číslem 31/21.

Grantová podpora

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOI, 00098892).

Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádný konflikt zájmů.

Literatura

1. Navrátil L. Dekompresivní kraniotomie u kraniocerebrálních poranění – hodnocení přežití a jeho kvality po jednom roce od úrazu. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70/103(3): 294–301.
2. Smrčka M, Švestková O, Navrátil O. Kraniocerebrální poranění a možnosti následné rehabilitace – popis problematiky a přehled literatury. *Neurol Praxi* 2013; 14(2): 80–83.
3. Příbáň V, Smrčka M. Současná terapie těžkých kraniocerebrálních poranění – souborný referát. *Úraz Chir* 2009; 17(3): 68–78.
4. Gudeman SK, Kishore PR, Miller JD et al. The genesis and significance of delayed traumatic intracerebral hematoma. *Neurosurgery* 1979; 5(3): 309–313.
5. Lavička P, Pikner R, Kormunda S et al. Význam stanovení S100B proteinu u pacientů s izolovaným poraněním hlavy. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70/103(5): 521–526.
6. Haimoto H, Hosoda S, Kato K. Differential distribution of immunoreactive S100-alpha and S100-beta proteins

in normal nonnervous human tissues. *Lab Invest* 1987; 57(5): 489–498.

7. Ingebrigtsen T, Romner B, Kongstad P et al. Increased serum concentrations of protein S-100 after minor head injury: a biochemical serum marker with prognostic value? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59(1): 103–104. doi: 10.1136/jnnp.59.1.103-a.

8. Rothermundt M, Peters M, Prehn JH et al. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech* 2003; 60(6): 614–632. doi: 10.1002/jemt.10303.

9. Townend W, Dibble C, Abid K et al. Rapid elimination of protein S-100B from serum after minor head trauma. *J Neurotrauma* 2006; 23(2): 149–155. doi: 10.1089/neu.2006.23.149.

10. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2(7872): 81–84. doi: 10.1016/s0140-6736(74)91639-0.

11. Blumbergs PC. Pathology. In: Reilly PL, Bullock R (eds). *Head injury: pathophysiology and management*. London, UK: Hodder Arnold 2005: 41–72.

12. Herrmann M, Jost S, Kutz S et al. Temporal profile of release of neurobiochemical markers of brain damage after traumatic brain injury is associated with intracranial pathology as demonstrated in cranial computerized tomography. *J Neurotrauma* 2000; 17(2): 113–122. doi: 10.1089/neu.2000.17.113.

13. Pikner R, Lavička P, Kormunda S et al. Ověření referenčního intervalu hodnot S100B a NSE – závislosti na věku, době odběru a pohlaví. *Klin Biochem Metab* 2007; 15(36): 168–171.

14. Pfortmueller CA, Drexel C, Krähenmann-Müller S et al. S-100 B concentrations are a predictor of decreased survival in patients with major trauma, independently of head injury. *PLoS One* 2016; 11(3): e0152822. doi: 10.1371/journal.pone.0152822.



ČESKÁ NEUROLOGICKÁ SPOLEČNOST

První mobilní appka jen pro neurology!

- Přednostní získávání odborného obsahu
- Notifikace o aktuálním dění
- Odborný obsah dostupný i offline

Available on the **App Store** | GET IT ON **Google Play**