

Željka Vogrinec\*  
Ana Mlinarić\*\*

## BIOKEMIJSKI BILJEZI TRAUMATSKE OZLJEDE MOZGA

### Sažetak

Traumatska ozljeda mozga je jedan od vodećih uzroka smrtnosti i invaliditeta među mladim osobama. Dijagnozu nije jednostavno postaviti, posebice kod osoba s blagom ozljedom mozga jer su simptomi često nespecifični, a mogu se javiti i nekoliko dana nakon traume. Pravovremena i točna dijagnoza ključna je za ishod bolesti, a u dijagnostici se osim kliničkog pregleda, koriste različite slikovne tehnike kao što su računalizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR). U novije vrijeme predlaže se korištenje različitih biokemijskih biljega čije promjene u koncentraciji mogu ukazivati na ozljedu mozga u ranoj fazi bolesti. Boljim poznavanjem prednosti i ograničenja tih biljega kao što su specifičnost i osjetljivost te dinamika oslobađanja i eliminacije iz krvi omogućit će se bolja i šira primjena u kliničkoj praksi.

Ključne riječi: traumatska ozljeda mozga, dijagnostika, biokemijski biljezi

### 1. Uvod

Traumatska ozljeda mozga (engl. *traumatic brain injury*, TBI) jedan je od vodećih uzroka smrtnosti i invaliditeta među mladima, a zbog sociodemografskih promjena raste i kod starijih osoba. Najugroženije populacije su djeca, starije osobe, sportaši, profesionalni vojnici, radnici u građevinarstvu i dr. TBI se definira kao ozljeda moždanog tkiva koja privremeno ili trajno narušava funkciju mozga, a najčešće je posljedica udarca u glavu i/ili tijelo. Prema težini oštećenja, TBI se dijeli na blage, umjerene i ozbiljne. Blage ozljede mozga najčešće samo privremeno narušavaju funkciju mozga, dok ozbiljnije ozljede mogu dovesti do propadanja moždanog parenhima, moždanog krvarenja te razvoja upale s teškim i po život opasnim komplikacijama.

\* dr. sc. Željka Vogrinec, specijalist med. biokemije, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb

\*\* Ana Mlinarić, spec. med. biokemije i laboratorijske medicine, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb

Simptomi traumatske ozljede mozga često su nespecifični, a mogu se javiti odmah ili nakon više dana ili tjedana nakon traumatskog događaja što otežava postavljanje ispravne dijagnoze (Masel et al., 2010: 27). Simptomi mogu biti fizički (gubitak svijesti, glavobolja, mučnina, povraćanje, dezorijentiranost, umor, pospanost, koma), osjetni (zamagljen vid, zvonjenje u ušima, promjene osjeta okusa i mirisa i sl.) i kognitivni (problemi s pamćenjem i koncentracijom, promjene raspoloženja, depresija). Za procjenu ozbiljnosti traumatske ozljede mozga koristi se Glasgowska ljestvica kome (*Glasgow coma scale*, GSC), bodovni sustav za procjenu stanja svijesti (*Glasgowcomascale.org*) kod kojeg 3 označava najgori odgovor (duboka koma ili smrt), a 15 najbolji odgovor (pacijent pri punoj svijesti). Međutim, klinički pregled nerijetko je subjektivan i dodatno otežan zbog medikamentima promijenjenog stanja svijesti ozlijeđenog, intubacije i primjene miorelaksansa, posebice kod politrauma. Soga se za ispravnu procjenu trenutnog stanja osobe sa sumnjom na TBI osim kliničkog pregleda koriste i različite slikovne tehnike kao što su CT i MR koje s većom ili manjom sigurnošću mogu potvrditi ili isključiti oštećenje mozga.

Velik problem u dijagnostici predstavljaju blage ozljede mozga koje se često ne vide slikovnim tehnikama. U novije vrijeme istražuje se primjena različitih biokemijskih biljega čije bi promjene u koncentraciji mogle ukazivati na ozljedu mozga u ranoj fazi bolesti. Prednost određivanja tih biljega u odnosu na slikovne tehnike je u tome što se osobe ne moraju izlagati zračenju što je posebno značajno u pedijatrijskoj populaciji.

## 2. Biokemijski biljezi traumatske ozljede mozga

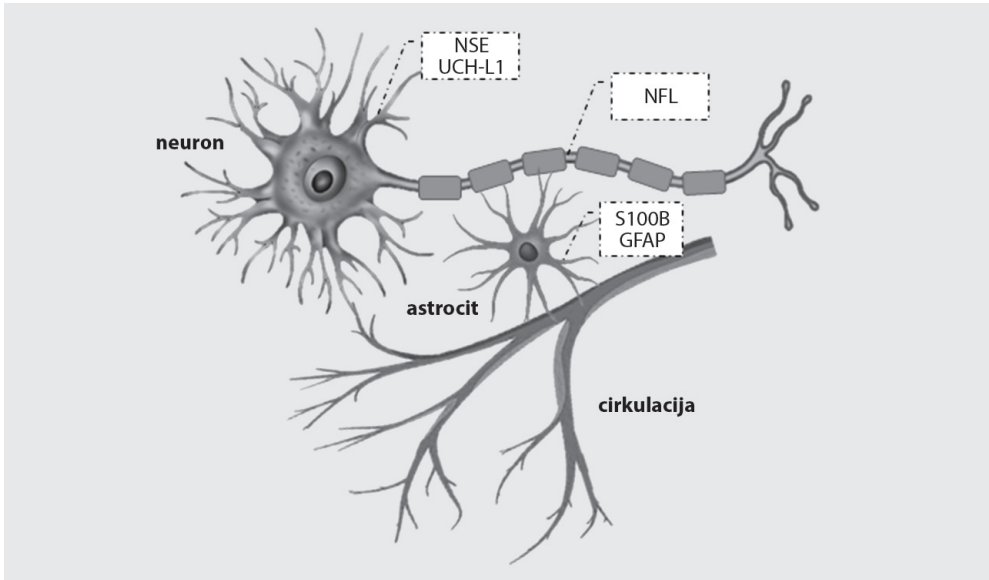
Idealan biokemijski biljeg traumatske ozljede mozga trebao bi zadovoljiti određene kriterije kao što su visoka specifičnost za mozak, visoka osjetljivost za TBI, brza pojavnost u krvi i vremenska ovisnost o traumi (Zetterberg et al., 2013: 9). Trenutačno ne postoji biokemijski biljeg koji bi u potpunosti zadovoljio te kriterije, no nekoliko je biljega koji se istražuju i za koje se smatra da bi u budućnosti mogli imati veću kliničku primjenu. To su protein S100B, neuron specifična enolaza (NSE), glijalni fibrilarni kiseli glikoprotein (GFAP), ubikvitin C-terminalna hidrolaza L1 (UCH-L1) te laki lanci neurofilamenata (NFL) (slika 1). Ti se biljezi mogu mjeriti u različitim tjelesnim tekućinama, a najčešće se određuju u krvi i cerebrospinalnoj tekućini (likvoru). Likvor je najpouzdaniji biološki materijal za mjerenje biljega TBI-ja, no zbog lakše dostupnosti materijala, preporuča se mjerenje u krvi. Osnovne karakteristike navedenih biljega i njihov klinički značaj prikazani su u tablici 1. Nije potpuno jasno kako molekule iz ozlijeđenog moždanog parenhima stižu u krv. Pretpostavlja se da su mogući putevi njihovog prolaska oštećena krvno-moždana barijera ili mjesta neovisna o barijeri kao što je glimfatički sustav (Plog et al., 2015: 35). Nakon oslobađanja iz ozlijeđenih

**Tablica 1.** Potencijalni biljezi traumatske ozljede mozga i njihov klinički značaj

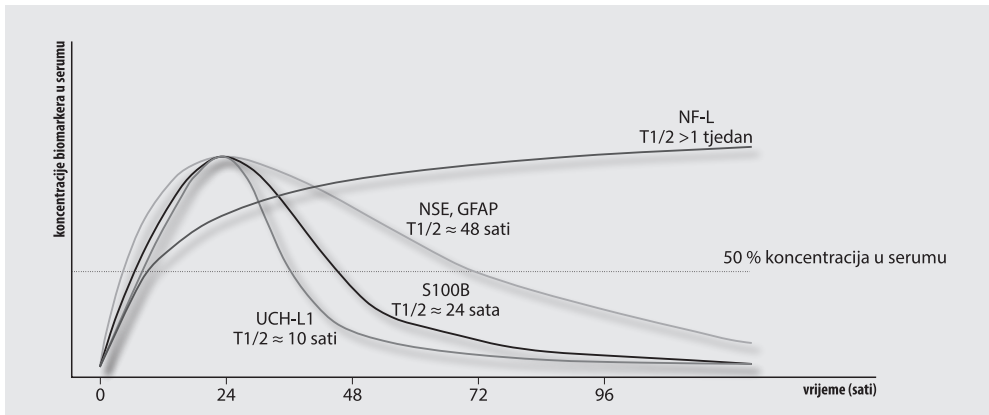
Biljeg	Molekularna težina (kDa)	Poriijeklo	Automatizirano određivanje	Utjecaj na koncentraciju iz ostalih tkiva	Poluživot u serumu	Klinički značaj
S100B	9–11	Astroцити	Da	Relativno velik (koža, adipociti)	Kratak (1–24 sata)	+ Pouzdan za praćenje tijekom bolesti; može detektirati sekundarna pogoršanja; dobro validiran u literaturi – Velik utjecaj na rezultat iz ekstrakranijskih izvora smanjuje mu potencijal u multitraumama
GFAP	50	Astroцити	Ne	Vrlo malen	Dug (24–48 sati)	+ Nema utjecaja na rezultat iz ekstrakranijskih tkiva; može detektirati sekundarna pogoršanja; relativno dobro validiran u literaturi – Dug poluživot ograničava primjenu u monitoringu
UCH-L1	24	Neuroni	Ne	Vrlo malen	Kratak (<12 sati)	+ Vrlo mali utjecaj na rezultat iz ekstrakranijskih tkiva; pouzdan za praćenje tijekom bolesti zbog kratkog efektivnog poluživota – Ograničeni podaci iz literature o validaciji
NSE	47	Neuroni	Da	Relativno velik	Dug (24–72 sata)	+ Može detektirati sekundarna pogoršanja; relativno dobro validiran u literaturi – Hemoliza značajno utječe na rezultat; velik utjecaj na rezultat iz ekstrakranijskih izvora smanjuje mu potencijal u multitraumama; dug poluživot ograničava primjenu u monitoringu
NFL	68–70	Neuroni	Ne	Vrlo malen	Vrlo dug (3 tjedna)	+ Vrlo mali utjecaj na rezultat iz ekstrakranijskih tkiva – Vrlo dug poluživot ograničava primjenu u praćenju tijekom bolesti; ograničeni podaci iz literature o validaciji

+ prednosti; – nedostaci biljega

**Slika 1.** Lokalizacija biljega traumatske ozljede mozga u živčanom sustavu.



**Slika 2.** Kinetički profil pojedinih biljega traumatske ozljede mozga u serumu, prerađeno prema Thelin et al. (2018).



stanica mozga te se proteinske molekule nađu u ekstracelularnom prostoru iz kojeg brzo ulaze u likvor, a iz likvora stignu u krv unutar 24 sata od ozljede. No, postoji više čimbenika koji mogu utjecati na transport i pojavnost biljega te njihovu koncentraciju u serumu (slika 2), kao npr. dinamika oslobađanja iz ozlijeđenih stanica mozga, redistribucija, stabilnost molekula te klirens bubrežima. Osim toga, na koncentraciju u serumu mogu utjecati i oslobađanja biljega iz ekstrakranijalnih tkiva, posebice u slučaju postojanja drugih komorbiditeta i/ili politrauma. O svemu tome treba voditi računa prilikom interpretacije dobivenih rezultata.

## 2.1. Protein S100B

S100 proteini pripadaju obitelji malih dimernih multigenskih kalcij-vezujućih proteina koji su građeni od različitih kombinacija  $\alpha$  i  $\beta$  podjedinica. Do danas je otkriveno barem osamnaest različitih proteina unutar te obitelji. Najčešće se u ljudskom organizmu pojavljuju kao S100A ( $\alpha$ - $\alpha$ ) ili S100B ( $\alpha$ - $\beta$  ili  $\beta$ - $\beta$ ). S100 proteini imaju važnu ulogu u regulaciji ekstracelularnog i intracelularnog metabolizma kalcija, a nalazimo ih u različitim tkivima.

Protein S100B prvi je put izoliran iz goveđeg mozga i on je ujedno i prvi otkriveni protein iz obitelji S100 proteina. Najviše je zastupljen u glija stanicama mozga (uglavnom u astrocitima i Schwannovim stanicama), ali ga ima i u perifernom živčanom sustavu, hondrocitima, melanocitima te adipocitima (Zimmer et al., 1995: 37). U mozgu, S100B ima dvojaki učinak: u niskim, fiziološkim koncentracijama ima neurotrofičko djelovanje, stimulira rast neurona i povećava njihovo preživljenje tijekom rasta ili ozljede, dok njegove visoke koncentracije imaju toksični učinak i mogu potaknuti staničnu smrt. Protein S100B oslobađa se iz razorenih živčanih stanica, a kao posljedica toga raste njegova koncentracija prvo u cerebrospinalnoj tekućini koja je u neposrednom kontaktu s mozgom, a potom i u krvi. Različite bolesti mogu dovesti do propadanja živčanih stanica mozga pa tako i traumatske ozljede glave i u svim takvim stanjima može se očekivati porast koncentracije S100B u likvoru i krvi (Rommer et al., 2000: 17, Goyal et al., 2013: 30). Povećane koncentracije proteina S100B u likvoru mogu se izmjeriti već nekoliko sekundi nakon traume, a unutar nekoliko minuta značajno raste i njegova koncentracija u krvi. Premda je likvor pouzdaniji uzorak za evaluaciju rezultata, zbog zahtjevnog uzimanja uzorka likvora koji može predstavljati dodatni rizik za bolesnika, preferira se mjerenje u krvi (Unden et al., 2009: 69, Telling et al., 2013: 30). No, za pravilno interpretiranje rezultata mjerenja u krvi važno je poznavati dinamiku oslobađanja i eliminacije S100B, kao i referentne vrijednosti za određene dobne skupine.

Protein S100B ima kratak biološki poluživot u krvi, a iz cirkulacije se brzo uklanja bubrezima. Stoga je ključna dobra procjena trenutka mjerenja koncentracije S100B u krvi. Prema radovima iz 2018. koji se odnose na pedijatrijsku populaciju, protein S100B bi se trebao mjeriti u krvi unutar tri sata od traume (Oris et al., 2018: 141). Za odraslu populaciju, preporuka je da se mjerenje S100 B u krvi treba napraviti unutar šest sati od traume (Undén et al., 2013: 11). Više istraživanja dokazalo je da se u slučaju blagih ozljeda mozga protein S100B može koristiti kao dijagnostički, ali i kao prognostički biljeg jer kod ozljeda s lošijim ishodom, koncentracija S100B u krvi ostaje duže vrijeme povišena. Za određivanje koncentracije S100B koriste se automatizirane imunokemijske metode, a rezultati su dostupni kliničaru unutar 60 minuta od zaprimanja uzorka krvi. Koncentracija S100B u krvi je stabilna i u necentrifugiranim uzorcima, nije potrebno zamrzavanje i nema utjecaja hemolize na rezultat.

Danas se S100B koristi u skandinavskim preporukama (Undén et al., 2013: 11) kao rani biljeg i sredstvo probira kod blage i umjerene traumatske ozljede mozga. Pri tome se S100B koristi kao negativni prediktivni biljeg jer niske vrijednosti u serumu mogu sa sigurnošću isključiti prisutnost intrakranijske ozljede u slučaju sumnje na blag do umjeren TBI te u tim slučajevima nije potrebno raditi CT. Međutim, zbog kratkog vremena poluživota u cirkulaciji (prema nekim istraživanjima od 20 do 25 minuta, što je vrlo individualno) postoji opasnost od lažno negativnih nalaza. Stoga je preporuka da se S100B koristi kao serumski biljeg kod blagih do umjerenih traumatskih ozljeda mozga bez prisustva patofizioloških procesa koji mogu dovesti do odgođenog oslobađanja S100B i to samo unutar 6 sati od trenutka traume.

U našoj zemlji još ne postoje kliničke smjernice za primjenu S100B kod TBI-ja, pa se mjerenje u takvim situacijama radi samo na zahtjev i u dogovoru s liječnikom u hitnoj službi, a rezultati interpretiraju u skladu sa stanjem pojedinog pacijenta.

## 2.2. Glijalni fibrilarni kiseli protein (GFAP)

S100B pokazao se kao dobar potencijalni biljeg u isključivanju prisutnosti lezija na CT-u u traumatskoj ozljedi mozga, ali pokazuje značajne nedostatke. Prisutan je i u ekstrakranijalnim tkivima tako da u multitraumi mjerimo koncentracije koje potječu i iz drugih tkiva te ima jako kratko vrijeme poluživota, što ograničava mogućnost uzorkovanja krvi unutar jako uskog vremena od same ozljede. Zato se fokus istraživanja u novije vrijeme prebacuje na biomarkere koji su specifični za središnji živčani sustav. Te karakteristike ima glijalni fibrilarni kiseli protein (engl. *glial fibrillary acidic protein*, GFAP). GFAP je monomerni protein intermedijalnog filameta koji izgrađuje citoskelet astroglia (istih stanica u kojima se nalazi i S100B) i ima strukturnu ulogu. Normalno ga se ne nalazi u cirkulaciji već se oslobađa prilikom smrti astrocita, ulazi u cerebrospinalnu tekućinu te uslijed poremećene propusnosti krvno-likvorske barijere ulazi u cirkulaciju (Luoto et al., 2017: 8). U cirkulaciji je mjerljiv dulje vrijeme (vrijeme poluživota  $\approx$  48 sati) (Thelin et al., 2018: 8) što omogućuje mjerenje biljega u duljem vremenskom odmaku od samog nastanka ozljede (slika 2). Zbog navedenih je karakteristika u teoriji idealan biljeg za korištenje u hitnoj službi.

Ispitana je dijagnostička učinkovitost GFAP-a analogno korištenju S100B za trijažu pacijenata s blagom traumatskom ozljedom mozga koje treba slati na snimanje CT-a. GFAP je biljeg srednje dijagnostičke točnosti, s negativnom prediktivnom vrijednosti od 70 – 80 % ovisno o korištenoj graničnoj vrijednosti (Okonowo et al., 2013: 30). Unatoč činjenici da u inicijalnoj dijagnostici blagog TBI-ja ne pokazuje značajnu prednost od S100B, GFAP pomaže u otkrivanju pacijenata kojima je potreban intenzivniji nadzor i njega (Gill et al., 2018: 91).

U konačnici, tehnički preduvjet korištenja GFAP-a u isključivanju traumatske ozljede mozga i trijaži potrebe za CT dijagnostikom u hitnoj službi je automatizirani

analitički proces. Nalaz mora biti pravovremeno dostupan liječniku kako bi mogao odlučiti o daljnjoj dijagnostici ili liječenju. Uvođenje dodatnih dijagnostičkih koraka ne smije odgoditi pružanje adekvatne medicinske skrbi. Trenutno su na tržištu dostupne samo imunokemijske metode na mikrotitarskim pločicama ili mikropostrojima koje nisu prikladne za hitnu laboratorijsku dijagnostiku (Luoto et al., 2017: 8; Thelin et al., 2018: 8).

Druga potencijalna korist GFAP-a u TBI-ju je procjena kliničkog statusa tijekom oporavka i ishoda uslijed značajnog TBI-ja. Koncentracije GFAP-a u krvi povezane su s akutnim traumatskim lezijama vidljivim na CT-u, koreliraju s veličinom lezije i jačinom ozljede, a najveće su u prisutnosti lezija koje zahtijevaju neurokirurško zbrinjavanje pacijenta (Luoto et al., 2017: 8; Okonowo et al., 2013: 30). Porast koncentracije GFAP-a tijekom boravka u jedinici intenzivne skrbi povezano je s lošijim ishodom (Lei et al., 2015: 19). Pacijenti koji su preminuli unutar šest mjeseci od ozljede imali su značajno više vrijednosti GFAP-a u serumu u odnosu na pacijente koji su preživjeli i koji su imali povoljan ishod (Lei et al., 2015: 19). Pacijenti s povišenim koncentracijama GFAP-a imaju dva puta veći omjer rizika da šest mjeseci nakon ozljede neće postići potpun neurološki oporavak (Okonowo et al., 2013: 30).

### 2.3. Ubikvitin C-terminalna hidrolaza L1 (UCH-L1)

Još jedan neurospecifičan biljeg je ubikvitin C-terminalna hidrolaza L1 (engl. *ubiquitin C-terminal hydrolase-L1*, UCH-L1). Mali je protein molekularne mase 24 kDa i čini 5 – 10 % proteina citoplazme neurona (Shahjouei et al., 2017: 32); Papa et al., 2012: 72). U serumu se detektira jedan sat od ozljede i ima jako kratko poluvrijeme života (Diaz-Arrastia et al., 2014: 31). Kao i drugi navedeni biljezi, vrijednosti se razlikuju kod pacijenata s TBI-jem i kontrolne skupine pacijenata, a koncentracije su povezane sa značajnosti ozljede (Papa et al., 2012: 72; Mondello et al., 2016: 20). Međutim, dijagnostička točnost za predviđanje pozitivnog CT nalaza kod pacijenata s TBI-jem je osrednja te UCH-L1 kao samostalni biljeg nema kliničku značajnost (Shahjouei et al., 2017: 32).

Tek u kombinaciji biljezi GFAP i UCH-L1 na predefiniranoj granici odluke postižu visoku negativnu prediktivnu vrijednost (Bazarian et al., 2018:17). Drugim riječima, liječnik na temelju negativnog nalaza može biti 99,6 % siguran da pacijenta može otpustiti bez snimanja CT-a. S obzirom na kombinaciju dvaju testova, njihovu neurospecifičnost i dulje vrijeme poluživota GFAP-a, očekivala bi se bolja pozitivna prediktivna vrijednost, odnosno da se temeljem pozitivnog nalaza na CT snimanje šalju pacijenti kod kojih je velika vjerojatnost da će na CT-u biti vidljiva značajna moždana ozljeda. Time bi se korištenje CT uređaja racionaliziralo u smislu financijske uštede, ali i poštede pacijenta od nepotrebnog zračenja. Ipak, kombinacija GFAP-a i UCH-L1 u tom smislu ne donosi veće uštede u odnosu na S100B jer se korištenje

CT-a također smanjuje za jednu trećinu (Maas et al., 2018: 17; Undén et al., 2015: 13). Potencijalno objašnjenje za takve karakteristike testa u toj kliničkoj situaciji je zapravo i nedovoljna osjetljivost CT-a kao „zlatnog standarda.” Smatra se da biomarkeri detektiraju ozljede koje nisu vidjive tom tehnikom (difuzne ozljede aksona, mikrokrvarenja) (Mondello et al., 2016: 20).

#### 2.4. Neuron specifična enolaza (NSE)

Enolaza je glikolitički enzim koji katalizira pretvorbu 2-fosfoglicerata u fosfoenolpiruvat. Postoje tri izoenzima:  $\alpha$ -enolaza je prisutna u raznim tkivima,  $\beta$ -enolaza je specifična za mišiće, a  $\gamma$ -enolaza je neuron specifična (engl. *neuron specific enolase*, NSE). Upravo zbog neurospecifičnosti NSE se logično rano nametnuo kao biomarker u traumatskoj ozljedi mozga. Dodatna prednost tog biomarkera je relativna dostupnost testa jer se standardno mjeri u krvi kao tumorski marker u dijagnostici i praćenju neuroendokrinih tumora (Isgro et al., 2015: 867).

NSE je povezan s dugoročnim funkcionalnim ishodom – pacijenti s povoljnim ishodom imaju niske koncentracije NSE-a ili one brzo padaju tijekom oporavka. Trajnije povišene vrijednosti NSE-a povezane su s nepoželjnim ishodom što se objašnjava prisutnošću kontinuirane cerebralne ozljede. U usporedbi s S100B, NSE je manje osjetljiv marker slabije prediktivne vrijednosti za sve ishode mjerene Glasgow skalom te je jedino povezan s većom smrtnosti (Thelin et al., 2016: 20). Brojne sistematske studije nisu uspjele dokazati povezanost NSE-a u serumu sa značajnim ili ranim simptomima uslijed blagog TBI-ja. Time nije dokazana prognostička značajnost NSE-a u traumatskoj ozljedi mozga (Cheng et al., 2014: 9).

Slabe dijagnostičke karakteristike NSE-a objašnjavaju se prisutnošću hemolize i trombocitolize koje su česte i značajne interferencije u mjerenju NSE-a (Beaudeau et al., 2000: 46; Schneider et al., 2006: 42). To posebno predstavlja problem u osjetljivoj populaciji pacijenata s traumatskom ozljedom mozga koji se primaju kroz hitnu službu. Također je bitan utjecaj ekstrakranijalnih izvora – u teoriji svaki hematoma uslijed degradacije eritrocita pridonosi koncentraciji NSE-a. Iz tog razloga NSE se smatra biljgom slabije prediktivne vrijednosti (Thelin et al., 2016: 20).

NSE kao biomarker ozljede neurona mogao bi biti koristan kod pacijenata s TBI-jem i multiplom traumom, jer je u tim slučajevima koncentracija S100B rezultat dugih tkiva. Kao biomarker u inicijalnoj procjeni ozljede mozga prilikom obrade u hitnoj službi NSE i S100B povezani su s jačinom ozljede mozga (Park et al., 2018: 118).

#### 2.5. Laki lanci neurofilamenata NFL

Neurofilamenti su citoskeletni proteini neurona važni za održavanje stabilnosti i morfološkog integriteta aksona, a time i za stabilnost i brzinu prijenosa živčanog impulsa. Neurofilamenti porijeklom iz središnjeg živčanog sustava su po svojoj strukturi hete-



ropolimeri sastavljeni iz četiriju podjedinica koje se nazivaju lakim, srednjim i teškim neurofilamentima te interneksinom  $\alpha$ , a razlikuju se po duljini i građi peptidnog lanca lanca (Yuan et al., 2012: 125). Laki lanci neurofilamenata (engl. *neurofilament light*; NFL) u toj strukturi predstavljaju kostur na koji se vežu ostali lanci neurofilamenata.

Tijekom bilo koje ozljede neurona (trauma, neurodegeneracija, upala i sl.), neurofilamenti se oslobađaju u okolni međustanični prostor, ulaze u likvor, a vrlo brzo se nađu i u krvi. Slično kao i drugi ranije opisani biljezi, NFL nije specifični biljeg TBI-ja, ali je vrlo osjetljiv pokazatelj ozljede moždanog parenhima. U slučaju TBI-ja, NFL se pokazao kao dobar i klinički relevantan biljeg jer im koncentracija u likvoru raste odmah nakon ozljede, a u krvi ostaje povišena duže vrijeme, od nekoliko dana pa do nekoliko tjedana (Shahim et al., 2013: 30). Kombiniranim mjerenjem NFL-a i nekog drugog serumskog biljega, kao npr. S100B ili GFAP-a, mogu se ranije detektirati neurološke komplikacije TBI-ja i omogućiti ranije terapijske intervencije (Thelin et al., 2018: 8).

Problem šire uporabe NFL-a u kliničkoj praksi predstavljaju metode određivanja u krvi. Zbog niskih koncentracija NFL-a u krvi, standardne imunokemijske metode kao npr. enzimimunoesej ili kemiluminiscencija nisu dovoljno osjetljive i potrebno je koristiti osjetljivije metode. Na tržištu je dostupna tehnologija Simoa (engl. *single-molecule array*) koja može detektirati pojedinačne molekule i čija je osjetljivost i do 1000 puta veća od standardnih imunokemijskih metoda (*Scientific Principle of Simoa*). No zbog visoke cijene, dostupnost te tehnologije još je uvijek ograničena za širu kliničku primjenu.

### 3. Zaključak

Brojni biljezi ozljede različitih staničnih populacija središnjeg živčanog sustava mogu se detektirati u cerebrospinalnoj tekućini i perifernoj krvi. Brzi i osjetljivi biljeg mogao bi se koristiti u dobro definiranim kliničkim situacijama blage traumatske ozljede mozga kao test probira za potrebe slanja pacijenta na snimanje slikovnom tehnikom (CT, MR). Takvim postupkom potencijalno se smanjuje nepotrebno korištenje CT uređaja što će rezultirati financijskim uštedama, ali i poštedom pacijenata od nepotrebnog zračenja. Preduvjet za to je dobro poznavanje kinetike i ograničenja dostupnih biljega traumatske ozljede mozga. Dodatno, biljezi imaju značajnu prediktivnu vrijednost za lošiji ishod liječenja pacijenata s težim traumatskim ozljedama što može pomoći u zbrinjavanju, liječenju i njezi.

## Literatura

1. Bazarian, J. J. et al. 2018. Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study. *Lancet Neurol*, 17 (9): 782–789.
2. Beaudoux, J. et al. 2000. Influence of hemolysis on the measurement of S-100 beta protein and neuron specific enolase plasma concentrations during coronary artery bypass grafting. *Clin Chem*, 46 (7): 989–90.
3. Cheng, F. et al. 2014. The prognostic value of serum neuron-specific enolase in traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 9 (9): e106680.
4. Diaz-Arrastia, R. et al. 2014. Acute biomarkers of traumatic brain injury: relationship between plasma levels of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein. *J Neurotrauma*, 31 (1): 19–25.
5. Gill, J. et al. 2018. Glial fibrillary acidic protein elevations relate to neuroimaging abnormalities acutely following a mild traumatic brain injury. *Neurology*, 91 (15): e1385-e1389.
6. Goyal, A. et al. 2013. S100B as a prognostic biomarker in outcome prediction for patients with Severe Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*, 30 (11): 964–957.
7. Isgro, M. A. et al. 2015. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. U: *Advances in Cancer Biomarkers. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 867, ur. Scatena, R. Dordrecht: Springer.
8. Lei, J. et al. 2015. Glial fibrillary acidic protein as a biomarker in severe traumatic brain injury patients: a prospective cohort study. *Critical care*, 19: 362.
9. Luoto, T. M. et al. 2017. A Systematic Review of the Usefulness of Glial Fibrillary Acidic Protein for Predicting Acute Intracranial Lesions following Head Trauma. *Front Neurol*, 8: 652.
10. Maas, A. I. R. i Lingsma, H. F. 2018. ALERT-TBI study on biomarkers for TBI: has science suffered? *Lancet Neurol*, 17 (9): 737–738.
11. Masel, B. E. i DeWitt, D. S. 2010. Traumatic brain injury: a disease process, not an event. *J Neurotrauma*, 27 (8): 1529–1540.
12. Mondello, S. et al. 2016. Serum Concentrations of Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 and Glial Fibrillary Acidic Protein after Pediatric Traumatic Brain Injury. *Sci Rep*, 6: 28203.
13. Okonkwo, D. O. et al. 2013. GFAP-BDP as an acute diagnostic marker in traumatic brain injury: results from the prospective transforming research and clinical knowledge in traumatic brain injury study. *J Neurotrauma*, 30 (17): 1490–1497.
14. Oris, C. et al. 2018. The biomarker S100B and mild traumatic brain injury: a meta-analysis. *Pediatrics*, 141 (6): e20180037.
15. Papa, L. et al. 2012. Serum levels of ubiquitin C-terminal hydrolase distinguish mild traumatic brain injury from trauma controls and are elevated in mild and moderate traumatic brain injury patients with intracranial lesions and neurosurgical intervention. *J Trauma Acute Care Surg*, 72 (5): 1335–1344.
16. Plog, B. A. et al. 2015. Biomarkers of traumatic injury are transported from brain to blood via the glymphatic system. *J Neurosci*, 35 (2): 518–526.
17. Romner, B. et al. 2000. Traumatic brain damage: serum S-100 protein measurements related to neuroradiological findings. *J Neurotrauma*, 17 (8): 641–647.
18. Schneider J. 2006. Tumor markers in detection of lung cancer. *Adv Clin Chem*, 42: 1–41.

19. Park, S. i Hwang, S. 2018. Prognostic Value of Serum Levels of S100 Calcium-Binding Protein B, Neuron-Specific Enolase, and Interleukin-6 in Pediatric Patients with Traumatic Brain Injury. *World Neurosurg*, 118: e534–e542.
20. Shahim, P. et al. 2018. Neurofilament light and tau as blood biomarkers for sports-related concussion. *Neurology*, 90 (20): e1780–e1788.
21. Shahjouei, S. et al. 2017. The diagnostic values of UCH-L1 in traumatic brain injury: A meta-analysis. *Brain Inj*, 32 (1): 1–17.
22. Thelin, E. P. et al. 2013. S100B is an important outcome predictor in traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 30 (7): 519–528.
23. Thelin, E. P. et al. 2016. Utility of neuron-specific enolase in traumatic brain injury; relations to S100B levels, outcome, and extracranial injury severity. *Crit care*, 20: 285.
24. Thelin, E. P. et al. 2018. Serial Sampling of Serum Protein Biomarkers for Monitoring Human Traumatic Brain injury Dynamics: A Systematic Review. *Front Neurol*, 8: 1–23.
25. Undén, J. i Romner, B. 2009. A new objective method for CT triage after minor head injury – serum S100B. *Scand J Clin Lab Invest*, 69 (1): 13–17.
26. Undén, J. et al. 2013. Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update. *BMC Med*, 11: 50.
27. Undén, L. et al. 2015. Validation of the Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate traumatic brain injury in adults. *BMC Med*, 13: 292.
28. Yuan, A. et al. 2012. Neurofilaments at a glance. *J Cell Sci*, 125: 3257–3263.
29. Zetterberg, H. et al. 2013. Biomarkers of mild traumatic brain injury in cerebrospinal fluid and blood. *Nat Rev Neurol*, 9 (4): 201–210.
30. Zimmer, D. B. et al. 1995. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull*, 37 (4): 417–429.

### Internetski izvori

31. <https://www.glasgowcomascale.org/>; 8. svibnja 2019.
32. Scientific Principle of Simoa™ (Single Molecule Array) Technology, <https://www.quantarix.com/simoa-bead-technology/>; 9. svibnja 2019.



## **Biochemical markers of the traumatic brain injury**

### **Abstract**

Traumatic brain injury is one of the leading causes of mortality and disability among younger people. It is difficult to detect mild traumatic brain injury as the symptoms are often nonspecific and can occur several days after trauma. Timely and accurate diagnosis is crucial for the outcome of the disease. Besides the clinical examination, different imaging techniques, such as computerised tomography (CT) and magnetic resonance (MR), are used in the emergency department for the diagnosis. Recently, some propose to use different biochemical markers that may indicate brain injury at an early stage of the disease. Better understanding of the advantages and limitations of these markers, such as specificity and sensitivity, and the dynamics of the release and elimination from the circulation, will allow better and wider application in clinical practice.

Key words: traumatic brain injury, diagnostic, biochemical marker