

Sérové biomarkery ľahkého traumatického poranenia mozgu

**MUDr. Martina Martiníková¹, MUDr. Róbert Ružinák², doc. MUDr. Vladimír Donáth, PhD.¹,
prof. MUDr. Egon Kurča, PhD.², doc. MUDr. Štefan Sivák, PhD.²**

¹II. neurologická klinika SZU, FNsP FDR Banská Bystrica

²Neurologická klinika UNM a JLF UK Martin

Traumatické poranenie mozgu utrpí ročne viac než 50 miliónov ľudí. S rastúcim rozvojom proteomiky a iných výskumných techník boli ubiquitín C-terminálna hydroláza-L1 (UCH-L1) a gliový fibrilárny acidický proteín (GFAP) nedávno uvedené ako nové potenciálne markery poranenia mozgu. Hladina biomarkerov v krvi má potenciál predpovedať absenciu intrakraniálneho poranenia a tým redukovať potrebu CT vyšetrenia mozgu. Uvedené biomarkery krvi majú potenciál dokumentovať, či k otrasu mozgu došlo, najmä ak je anamnéza nejasná. Z týchto dôvodov by mali byť realizované multimarkerové analýzy, ktoré by preukázali poškodenie glie a neurónov.

Kľúčové slová: ľahké traumatické poranenie mozgu, GFAP, UCH-L1.

Serum biomarkers in mild traumatic brain injury

More than 50 million people sustain a traumatic brain injury each year. Recently as a result of increased development of proteomics analysis and other discovery techniques, investigators have reported ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) as novel potential markers for brain injury. Blood-based brain biomarkers hold the potential to predict absence of intracranial injury and thus reduce unnecessary head CT scanning. Blood-based brain biomarkers also hold the potential to document whether a concussion occurred, especially when the history is unclear. For this reason, multi-markers analysis that presents glial and neuronal cell body damage should be performed.

Key words: mild traumatic brain injury, GFAP, UCH-L1.

Úvod

Traumatické poranenie mozgu utrpí ročne viac než 50 miliónov ľudí, pričom 90 % z nich utrpí ľahké mozgové poranenie (LMP). Diagnóza ľahkého úrazu mozgu je založená obyčajne na anamnestických, často subjektívnych údajoch o amnézii, dezorientácii alebo bezvedomí (Vos et al., 2012). Pre traumatické poranenie mozgu neexistuje definitívny objektívny biomarker (Lee et al., 2015). CT vyšetrenie sa stále považuje za zlatý štandard v diferenciálnej diagnostike akútnych úrazov hlavy a jeho cieľom je v prvom rade vylúčiť ži-

vot ohrozujúce závažné intrakraniálne komplikácie a umožňuje skoré prepustenie pacientov do ambulantnej starostlivosti (Vos et al., 2012). Samotné CT vyšetrenie má nízku senzitivitu (približne 10 %) v záchyť traumatických intrakraniálnych zmien u pacientov s ľahkým mozgovým poranením a predstavuje pri opakovaných vyšetreniach významnú radiačnú záťaž (Vos et al., 2012). Magnetická rezonancia mozgu má vyššiu senzitivitu, avšak jej široké použitie je limitované cenou, dostupnosťou a použiteľnosťou u klinicky nestabilných pacientov (Papa et al., 2015). Limity súčasných

diagnostických metód preto vyzývajú na ďalší výskum nových biomarkerov traumatického poranenia mozgu, medzi ktoré patria aj sérové biomarkery traumy mozgu (Bazarian et al., 2018). Väčšina klinických štúdií sa zameriavala na štúdium sérových biomarkerov ťažkého traumatického poranenia mozgu (TĎP). Avšak títo pacienti sa aj tak nevyhnú CT vyšetreniu mozgu. V poslednom období sa skúma využitie použitia sérových biomarkerov v diferenciálnej diagnostike ľahkých mozgových poranení. Cieľom tohto článku je stručne priblížiť aktuálne poznatky z tejto oblasti.



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Martina Martiníková, mmartinikova@nspbb.sk

II. neurologická klinika SZU, FNsP FDR, Nám. L. Svobodu 1, 975 17 Banská Bystrica

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(6): 454–458

Článok prijatý redakciou: 28. 6. 2021

Článok prijatý k publikácii: 3. 9. 2021

Tab. 1. Stručná charakteristika jednotlivých biomarkerov L'MP

	Pôvod markera	CNS špecificita	Detekcia v sére včasne po úraze	Korelácia hodnôt s L'MP	Korelácia hodnôt s ŤMP	Výskyt pri iných ochoreniach	Limitácie biomarkera
Proteín S100β	Astrocyty, oligodendrocyty, adipocyty, chondrocyty, periférne tkanivá (Kulbe et al., 2016; Gan et al., 2019)	Nie (býva pozitívny aj pri polytraume) (Gan et al., 2019)	Detekcia 3–6 h od úrazu (Mondello et al., 2021)	Áno Nízke hodnoty S100β poskytujú informáciu o miernej povahe traumatického poranenia (Kulbe et al., 2016)	Áno (Kulbe et al., 2016)	Polytrauma, malígny melanóm, myokardiálna ischemia, ischemicko-reperfúzne poranenie (Kulbe et al., 2016)	Nie je CNS špecifický
GFAP	Astrocyty, ependymálne bunky (Papa et al., 2012)	Áno (Papa et al., 2012)	Áno Včasná detekcia do 4 hodín, vrcholová koncentrácia 12–20 h po poranení (Papa et al., 2016)	Áno (Papa et al., 2016)	Áno (Papa et al., 2016)	Nie (Papa et al., 2012)	Referenčné hodnoty chýbajú
MBP	Oligodendrocyty, Schwannove bunky periférneho nervového systému (Kulbe et al., 2016)	Áno (vrátane perif. nn. systém) (Zetterberg et al., 2013)	Nie (hodnoty nevzrastajú promptne) Max. hodnoty 48–72 h po úraze (Kulbe et al., 2016)	Áno (Kulbe et al., 2016)	Áno (Kulbe et al., 2016)	SM (Kulbe et al., 2016)	Mohol by mať hodnotu pri hodnotení v subakútnej fáze
Tau proteín	Axóny, pečeň, obličky, testes	Nie	Nie Detegovaný je skôr v likvore než v sére (Jones et al., 2017)	Nekonzistentné údaje (Jones et al., 2017)	Nekonzistentné údaje (Jones et al., 2017)	AD, CTE	Potreba analýz so zvýšenou citlivosťou
NF-L/pNF-H	Myelinizované axóny, dendrity neurónov (Gatson et al., 2014)	Áno (Gatson et al., 2014)	Detekcia 6 h po úraze (vrcholové hodnoty 24–48 h po úraze) (Jones et al., 2017)	Áno (Jones et al., 2017)	Áno (Jones et al., 2017)	SM, AD, ALS	Detekcia 6 h od úrazu limituje jeho použitie ako akútneho biomarkera (Jones et al., 2017)
SNTF	Axóny, presynaptické zakončenia neurónov (Zetterberg et al., 2013)	Nie	Hladina stúpa 1 h od úrazu a pretrváva zvýšená 12 hodín až 6 dní (Siman et al., 2015)	Nesignifikantne zvýšené (Siman et al., 2014)	Áno (Siman et al., 2014)	-	Pri L'MP neboli hodnoty signifikantne zvýšené
NSE	Oligodendrocyty, erytrocyty, trombocyty, endokrinné bunky (Papa et al., 2015)	Nie (Papa et al., 2015)	Detegovaná bola už do 6 hodín od úrazu, avšak hodnoty sa prekrývali s kontrolami (Kulbe et al., 2016)	Nie (Kulbe et al., 2016)	Áno (hodnoty v komorovom moku korelovali s GCS) (Jones et al., 2017)	K-P bypass, šokový stav, ischemicko-reperfúzne poranenie, hemolýza (Kulbe et al., 2016)	Falošná pozitivita v prípadoch hemolýzy (Papa et al., 2015)
UCH-L1	Neuróny centrálného aj periférneho nervového systému, neuromuskulárna junkcia, bb. neuroendokrinného systému, bb. hladkej svaloviny, tumory (Papa et al., 2010)	Nie (Papa et al., 2010)	Detekcia už počas 1. hodiny po úraze (Jones et al., 2017) Vrcholová koncentrácia 6 hodín po úraze (Kou et al., 2013)	Áno (Kulbe et al., 2016)	Áno (Kulbe et al., 2016)	-	Potrebné stanoviť referenčné hodnoty

AD – Alzheimerova demencia; ALS – amyotrofická laterálna skleróza; CTE – chronická traumatická encefalopatia; L'MP – ľahké mozgové poranenie; SM – sclerosis multiplex; ŤMP – ťažké mozgové poranenie

Sérové biomarkery ľahkého mozgového poranenia

Mozgovomiechová tekutina je v priamom kontakte s extracelulárnou matrix a z tohto pohľadu je mozgovomiechová tekutina optimálnym zdrojom biomarkerov poranenia mozgu. Keďže odber periférnej krvi je pre rutinnú prax omnoho ľahšia procedúra, je v popredí záujmu výskumu. Nízka koncentrácia biomarkera v periférnej krvi

predstavuje určitú technickú limitáciu a je potrebné použiť omnoho citlivejšie analytické metodiky.

Pri vývoji biomarkera traumatického poranenia mozgu sú identifikované proteíny, ktoré sa vyskytujú vo veľkom množstve **v bunkách mozgového tkaniva**, ako napr. v *astroglii* (proteín S100β, gliový fibrilárny acidický proteín – GFAP), v *oligodendrocytoch* (myelinový základný proteín – MBP), v *cyto-*

skelete axónu (tau proteín, neurofilamentá s ľahkým reťazcom – NF-L, fosforylované neurofilamentá s ťažkým reťazcom – pNF-H, N-terminálny fragment all spektrínu – SNTF), v *neuróne* (neurón-špecifická enoláza – NSE, ubikvitín C-terminálna hydroláza – UCH-L1). Iný prístup predstavuje výskum **zápalových cytokínov, metabolitov a oxidovaných lipidov, autoimunitného profilu** (Bogoslovsky et al., 2016).

Biomarkery poranenia astroglie

Proteín S100 β je doteraz jednoznačne najviac skúmaný biomarker mozgového poranenia vo viac ako 300 štúdiách. Patrí do skupiny Ca²⁺ viažucich proteínov. Pôvodne sa predpokladalo, že proteín S100 β sa nachádza iba v astrocytoch, ale je detegovaný aj v oligodendrocytoch (Kulbe et al., 2016). Proteín S100 β nie je CNS špecifický a je prítomný aj v extracerebrálnych bunkách: adipocytoch, chondrocytoch, čiže jeho zvýšená hodnota môže byť v korelácii aj s postihnutím týchto periférnych tkanív, napríklad pri polytraume (Gan et al., 2019). Jeho hladiny v sére sú zvýšené aj po ischemicko-reperfúznom poranení brušných orgánov, myokardiálnej ischemii. Je zvýšený aj u pacientov s psychiatrickými ochoreniami a súčasne je vyšetrovaný ako biomarker melanómu (Kulbe et al., 2016).

V sére je možné ho detegovať o 3–6 hodín od úrazu (Mondello et al., 2021). V Škandinávii je vyšetrovanie sérových hladín S100 β súčasťou odporúčaní manažmentu traumy hlavy. Nízke hodnoty v sére (pod 0,10 $\mu\text{g/L}$) odobraté do 6 hodín od úrazu, spolu s vylúčením ďalších vybraných rizikových faktorov umožňujú pacienta s ĽMP bezpečne prepustiť z nemocnice aj bez CT vyšetrenia hlavy (Undén et al., 2013; Kulbe et al., 2016).

Gliový fibrilárny acidický proteín (GFAP) – marker poranenia astroglie – je intermediárne filamentum obsiahnuté v početných bunkách centrálneho nervového systému – v astrocytoch, ependymálnych bunkách, takmer exkluzívne sa nachádzajúci v CNS (Papa et al., 2012). Stanovuje sa hodnota GFAP a jeho rozpadových produktov (GFAP-BDP). Zvýšené hodnoty sú prítomné už 1 hodinu po ĽMP, s vrcholovou koncentráciou 12–20 hodín po poranení a postupným poklesom až do 2 týždňov od úrazu. Sérový GFAP dokáže odlíšiť skupiny pacientov s a bez ĽMP a pacientov s intrakraniálnymi léziami od pacientov bez nich (Papa et al., 2016; Bazarian et al., 2018; Gill et al., 2018; Clarke et al., 2021). GFAP sa ukazuje byť významným biomarkerom skorých štádií ĽMP s vysokou senzitivitou a špecificitou.

Biomarkery poranenia oligodendrocytu

Myelínový bázičný proteín (MBP) sa nachádza v oligodendrocytoch centrálneho

nervového systému a v Schwannových bunkách periférneho nervového systému. Keďže k poškodeniu oligodendrocytov môže dôjsť aj pri difúznom axonálnom poranení, bol MBP identifikovaný ako potenciálny biomarker ĽMP. MBP dosahuje maximálne hodnoty 48–72 hodín po úraze a tieto zostávajú zvýšené počas nasledujúcich 2 týždňov. Zvýšené hodnoty bývajú prítomné pri intrakraniálnej hemorágii (Berger et al., 2005). Uvažuje sa o jeho využití v subakútnej fáze po poranení (Kulbe et al., 2016).

Biomarkery poranenia axónu

Tau proteín je proteín asociovaný s mikrotubulami nachádzajúcimi sa v axónoch, ale je možné zistiť ho v pečeni, obličkách a v testes. Je axonálnym proteínom stabilizujúcim mikrotubuly, pomáha v reorganizácii cytoskeletu neurónu, jeho interakcie s motorickými proteínmi dyneínom a kinezínom ovplyvňujú axonálny transport. Tau je náchylný na posttranslačné zmeny, ako metylácia, glykozylácia a tiež fosforylácia, ktoré menia jeho väzobné vlastnosti. Preto hyperfosforylovaný tau (p-tau) vedie k destabilizácii mikrotubúl, poruche axonálneho transportu. Zvýšené hodnoty tau proteínu sa potvrdzujú pri ťažkých mozgových poraneniach, opakovaných traumách mozgu alebo chronickej traumatickej encefalopatii, pri ktorých korelujú aj so závažnosťou klinického priebehu (Zemlan et al., 2002; Clarke et al., 2021). Na rozdiel od závažnejších poranení mozgu, klinický význam sledovania hladín tau proteínu a jeho jednotlivých typov pri ĽMP je v súčasnosti nejednoznačný (Clarke et al., 2021; Jones et al., 2017). U pacientov so zvýšenými hodnotami tau proteínu bola dokumentovaná horšia výkonnosť v pamäťových testoch (Bogoslovsky et al., 2016).

Neurofilamentá (NF) sa nachádzajú v myelinizovaných axónoch veľkého kalibru v hlbších vrstvách mozgového tkaniva a miechy (Zetterberg et al., 2013). Sú to intermediárne vláknové proteíny v axónoch a dendritoch neurónov (Gatson et al., 2014). Sú CNS špecifické a sú zložené z ľahkých (NF-L), stredne ťažkých (NF-M) alebo ťažkých reťazcov (NF-H). Vzostup p-NF v sére je 6 hodín po úraze. Hodnoty NF-H (neurofilamentá s ťažkým reťazcom) sú zvýšené pri rôznom spektre ochorení, ako sclerosis multiplex, Alzheimerova choroba a amyotrofická laterálna skleróza. Vrcholové hodnoty boli zazna-

menané 24–48 hodín po úraze a potom postupne klesli. Tento 6-hodinový posun medzi vznikom poranenia a nárastom krvnej hladiny biomarkera by mohol limitovať jeho využitie ako akútneho biomarkera (Jones et al., 2017).

Sérové hladiny NF-L po otrase mozgu sa postupne zvyšujú počas prvých 6–13 dní po úraze a zostávajú zvýšené počas 3 mesiacov, podľa niektorých prác aj niekoľko rokov. Predpokladá sa, že by mohol byť potenciálnym biomarkerom sekundárneho axonálneho poškodenia alebo neskorších poúrazových reparačných procesov mozgu (Clarke et al., 2021). Hodnoty pNF-H (fosforylované NF-H) boli signifikantne zvýšené u CT pozitívnych v porovnaní s CT negatívnymi pacientmi s úrazovou anamnézou. Vysoká senzitivita a špecificita pNF-H v identifikácii ĽMP sa preukázala 24–72 hodín po poranení (Gatson et al., 2014).

all-spektrín je proteín cytoskeletu, ktorý sa nachádza v axónoch a presynaptických zakončeníach neurónov. Štiepi sa na rozpadové produkty spektrínu (SDBP) počas bunkovej smrti (Zetterberg et al., 2013). Avšak all-spektrín nie je špecifický pre mozog a podlieha apoptóze inými bunkami, ako lymfocyty a hematopoetické bunky. V humánnej štúdii (Siman et al., 2013) bol vyhodnocovaný N-terminálny fragment all-spektrínu (SNTF). Hladiny SNTF v sére sa zvyšujú 1 hodinu po otrase mozgu a pretrvávajú zvýšené 12 hodín až 6 dní. Hladiny sú vyššie u pacientov s výraznejšími postkomočnými príznakmi (Siman et al., 2013; Siman et al., 2015).

Biomarkery poranenia neurónu

Neurón-špecifická enoláza (NSE) – marker neuronálneho poranenia, je glykolytický enzým. Nachádza sa v oligodendrocytoch, ale aj v erytrocytoch, trombocytoch a endokrinných bunkách (Papa et al., 2015). Detegovaná bola už do 6 hodín od úrazu, avšak hodnoty sa prekrývali s kontrolnými subjektami (Kulbe et al., 2016). V prípade, že hladina bola vyššia než 0,1 $\mu\text{g/L}$, pacienti verbalizovali postkomočné príznaky 6 mesiacov. Jej sérové hladiny stúpajú počas kardiopulmonálneho bypassu, počas šokového stavu a pri ischemicko-reperfúznom poranení (Kulbe et al., 2016). Jednou z limitácií použitia NSE je prítomnosť falošne pozitívnych výsledkov v prípadoch hemolýzy (Papa et al., 2015). Napriek nedostatku špecificity početné štúdie vyšetrujú NSE ako potenciálny marker ĽMP.

Tab. 2. Prehľad senzitivity a špecificity jednotlivých biomarkerov (Mondello et al., 2021)

Biomarker	Senzitivita %	Špecificita %	Cut-off
S100 β	96	31	0,1–0,11 µg/l
GFAP	67–100	0–89	0–0,6 ng/ml
NSE	56–100	7–77	9–14,7 µg/l
UCH-L1	100	21–39	0,029–0,04 ng/ml
Tau	50	75	–

Tab. 3. Prediktívna hodnota hladiny biomarkera pre perzistenciu posttraumatických príznakov a porúch kognície

	Posttraumatické príznaky, poruchy kognície
Proteín S100β	Šesť mesiacov po úraze poruchy pamäti, závraty, bolesť hlavy, nauzea v prípade hladiny > 0,3 µg/l, < 6 h (De Kruijk et al., 2002). Ostatné práce nepotvrdili koreláciu zvýšených hodnôt biomarkera a posttraumatických príznakov a porúch kognície (Kulbe et al., 2016).
SBDP	Korelácia hladiny s dĺžkou perzistencie postkomočných príznakov. Pacienti s posttraumatickými príznakmi v trvaní viac než 6 dní vykázali vyššiu hladinu biomarkera 12–36 h od úrazu (Siman et al., 2013).
NSE	6 mesiacov po úraze pri hladine > 0,1 µg/l, < 6 h bolesť hlavy (De Kruijk et al., 2002).
Tau	Horšia výkonnosť v pamäťových testoch (Bogoslovsky et al., 2016).
GFAP	Medzi iniciálnou hladinou GFAP a postkomočnými príznakmi u detí pri hodnotení 1 mesiac po poranení nebola zistená signifikantná korelácia (Babcock et al., 2016). V literatúre je veľmi málo štúdií, ktoré by hodnotili vzťah GFAP a neuropsychologických výsledkov u pacientov s ĽMP.
UCH-L1	UCH-L1 bola v inverznej korelácii s celkovými postkomočnými príznakmi u detí pri hodnotení 1 mesiac po poranení (Babcock et al., 2016).

Ubikvitín C-terminálna hydroláza (UCH-L1) je prítomná takmer vo všetkých neurónoch a tvorí 1–5 % všetkých rozpustných proteínov v mozgu (Papa et al., 2010). Avšak je lokalizovaná aj v neurónoch periférneho nervového systému, v oblasti neuromuskulárnej junkcie, tiež v bunkách difúzneho neuroendokrinného systému. Bola identifikovaná aj v bunkách aortálneho endotelu, bunkách hladkej svaloviny a v tumoroch (Papa et al., 2010). Profil koncentrácií biomarkera poukazuje na vrcholovú koncentráciu biomarkera UCH-L1 6 hodín po poranení (Kou et al., 2013). V štúdií Welch et al. mala UCH-L1 spomedzi ostatných skúmaných biomarkerov (GFAP a S-100B) najlepšiu schopnosť rozlíšiť pacientov s normálnym verzus abnormálnym CT vyšetrením mozgu. Ak by sme to zhrnuli, tak zvýšené hodnoty UCH-L1 je možné detegovať v sére u pacientov s ľahkým a stredne ťažkým traumatickým poranením mozgu už počas prvej hodiny od úrazu (Jones et al., 2017). Avšak problematické sa javí jej uvoľňovanie z extracerebrálnych zdrojov.

GFAP – marker poranenia astroglie a UCH L1 – marker poranenia neurónu. Sľubná multimarkerová analýza

V štúdií Papa et al. boli biomarkery GFAP a UCH-L1 vyšetované počas 7 dní. Obidva

biomarkery boli detegovateľné počas prvej hodiny po poranení. GFAP dosiahol vrchol 20 hodín po poranení a jeho koncentrácia klesala počas prvých 72 hodín. Koncentrácia UCH-L1 vzrástla rýchlo, vrcholovú koncentráciu dosiahla v 8. hodine a potom pomerne rýchlo klesala nasledovných 48 hodín.

Obidva biomarkery sa preukázali ako užitočné vo včasnom poúrazovom období (Papa et al., 2016).

Nové biomarkery telesných tekutín u traumatického poranenia mozgu

Produkty peroxidácie lipidov. Počas kaskády sekundárneho poranenia sa tvoria molekuly reaktívneho kyslíka a dusíka, ktoré spôsobujú peroxidáciu lipidov. V mozgu je veľké množstvo lipidov citlivých na peroxidáciu, napríklad kyselina arachidonová, kyselina linoleová, kyselina linolénová, kyselina dokosaheptaénová. Produkty peroxidácie lipidov, ako isoprostány, neuroprostány a isofurány, sú zvýšené v CSL a v sére u pacientov s ťažkým traumatickým poranením mozgu a zvýšená peroxidácia lipidov bola pozorovaná aj v tkanivách potkanov po ĽMP. V súčasnosti nie sú publikované štúdie, ktoré by sa zameriavali na detekciu peroxidácie lipidov v telesných tekutinách u pacientov s ĽMP (Kulbe et al., 2016).

Rozličné proti- a prozápalové molekuly ako TNF-α, IL-1b, IL-6, IL-8 a IL-10 boli zvažované ako biomarkery stanovenia diagnózy a prognózy, avšak väčšina z nich chýba špecificita, pretože zápalové cytokíny merané v krvi nie sú špecifické pre centrálny zápal.

Je známe, že stredne ťažké a ťažké traumatické poranenia mozgu sú sprevádzané metabolickou dysreguláciou. Metabolické zmeny boli pozorované aj pri ĽMP. Obvykle sú tieto zmeny monitorované zobrazovacími technikami, ale niekoľko štúdií sa zaoberalo **vyšet- rovaním metabolitov** v telesných tekutinách aj u pacientov s ĽMP. Bola použitá chromatografia a spektrometria s cieľom stanovenia L-arginínu a jeho metabolických produktov v plazme (< 24 h) pacientov s ĽMP, ale neboli sledované zmeny v porovnaní s kontrolnou skupinou (Kulbe et al., 2016).

Po ľahkom traumatickom poranení mozgu môžu cez narušenú hematoencefalickú bariéru preniknúť špecifické proteíny a vyvolať imunitnú odpoveď a tvorbu autoprotílátok. Spektrometriou boli odhalené autoprotílátky namierené proti GFAP a jeho rozpadovým produktom. Zaznamenaná bola aj korelácia GCS skóre s hladinou autoprotílátok. Pri GCS 9–13 boli hladiny významne nižšie než pri skóre GCS pod 8 (Zhang et al., 2014). Výhodou **autoproti- látok** je, že sú dlhotrvajúce (Kulbe et al., 2016).

Inovatívny prístup predstavuje stanovenie mikroRNA (miRNA) ako markera krvi pri poranení mozgu. MiRNA sú malé nekodujúce RNA, ktoré sa nachádzajú v extracelulárnych vezikulách. Hoci ich skutočná biologická funkcia je nejasná, nedávne práce poukazujú na ich užitočnosť pri stanovovaní závažnosti poranenia mozgu (Kawata et al., 2016).

Panel galektín-3 a okcludin poukázal na diagnostickú hodnotu multimarkerovej analýzy v odlišení pacientov s ĽMP od pacientov s úrazmi končatín (Kawata et al., 2016).

Záver

Štúdie jednoznačne preukazujú, že u pacientov so stredne ťažkým a ťažkým traumatickým poranením mozgu existuje jednoznačný korelát zvýšených koncentrácií GFAP a UCH-L1 v sére. Sľubne sa javia aj analýzy pNF-H, avšak k dispozícii je malý počet klinických štúdií.

Aktuálne sú ubikvitín C-terminálna hydroláza L1 (UCH-L1) a gliový fibrilárny acidický

proteín (GFAP) schválené FDA v USA na stanovenie prítomnosti LMP počas akútnej fázy, S100β je schválený v Škandinávii pre triáž pacientov s LMP na CT vyšetrenie počas prvých 24 hodín po úraze (Bazarian et al., 2018; U.S. FDA 2018). Patofyziologický vzorec pri traumatickom poranení mozgu býva rozličný. Môže sa stať, že dôjde k poškodeniu buniek glie bez poranenia neurónov.

Bunky glie sú totiž omnoho vulnerabilnejšie na poranenie než neuronálne bunky. Z tohto dôvodu sú potrebné multimarkerové analýzy, ktoré dokumentujú poškodenie jednak glie, ako aj neurónov. Výsledky sérových biomarkerov LMP je potrebné korelovať s magnetickou rezonanciou, ktorá je citli-

vejšia v diagnostike difúzneho axonálneho poranenia než CT vyšetrenie. Chýbajú tiež klinické štúdie, ktoré by sa zaoberali prediktívnou hodnotou hladiny biomarkera a posttraumatickými príznakmi. Uvedené je pre nás výzvou a našim cieľom by malo byť dostať biomarkery z teoretickej roviny „bližšie k lôžku pacienta“.

LITERATÚRA

1. Babcock L, Zhang N, Leach J, Wade SL. Are UCH-L1 and GFAP promising biomarkers for children with mild traumatic brain injury? *Brain Inj.* 2016; 30(10): 1231–1238.
2. Bazarian JJ, Biberthaler P, Welch RD, Lewis LM, Barzo P, Bogner-Flatz V, Brolinson PG, Buki A, Chen JY, Christenson RH, Hack D, Huff JS, Johar S, Jordan JD, Leidel BA, Linder Tobias, Ludington E, Okonkwo DO, Ornato J, Peacock WF, Schmidt K, Tyndall JA, Vossough A, Jagoda AS. Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study. *Lancet neurology* 2018; 17(9): 782–789.
3. 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 non-inflicted traumatic brain injury in children. *J Neurosurg.* 2005; 103(1 Suppl): 6–8.
4. Bogoslovsky T, Gill J, Jeromin A, Davis C, Diaz-Arrastia R. Fluid biomarkers of traumatic brain injury and intended context of use. *Diagnostics (Basel).* 2016; 6(4): pii:E37.
5. Clarke GJB, Skandsen T, Zetterberg H, Einarsen CE, Feyling C, Follstad T, Vik A, Blennow K, Häberg AK. One-Year Prospective Study of Plasma Biomarkers From CNS in Patients With Mild Traumatic Brain Injury. *Front Neurol.* 2021; 12: 643743. doi: 10.3389/fneur.2021.643743. PMID: 33967940; PMCID: PMC8097004.
6. De Kruijk JR, Leffers P, Menheere PP, Meerhof S, Rutten J, Twijnstra A. Prediction of post-traumatic complaints after mild traumatic brain injury: early symptoms and biochemical markers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 73: 72–732.
7. Gan ZS, Stein SC, Swanson R, Guan S, Garcia L, Mehta D, Smith DH. Blood biomarkers for traumatic brain injury: a quantitative assessment of diagnostic and prognostic accuracy. *Frontiers in neurology* 2019; 10: 446.
8. Gatson JW, Barillas J, Hynan LS, Diaz-Arrastia R, Wolf SE. Detection of neurofilament-H in serum as a diagnostic tool to predict injury severity in patients who have suffered mild traumatic brain injury. *Journal of neurosurgery* 2014; 121(5): 1232–1238.
9. Gill J, Latour L, Diaz-Arrastia R, Motamedi V, Turtzo C, Shahim P, Mondello S, DeVoto C, Veras E, Hanlon D, Song L, Jeromin A. Glial fibrillary acidic protein elevations relate to neuroimaging abnormalities after mild TBI. *Neurology.* 2018; 91(15): e1385–e1389.
10. Jones A, Jarvis P. Review of the potential use of blood neuro-biomarkers in the diagnosis of mild traumatic brain injury. *Clinical and experimental emergency medicine* 2017; 4(3).
11. Kawata K, Liu CHY, Merkel SF, Ramirez SH, Tierney RT, Langford D. Blood biomarkers for brain injury: What are we measuring? *Neurosci Biobehav Rev.* 2016; 68: 460–473.
12. Kou Z, Gattu R, Kobeissy F, Welch RD, O'Neil BJ, Woodard JL, Ayaz SI, Kulek A, Kas-Shamoun R, Mika V, Zuk C, Tomasello F, Mondello S. Combining biochemical and imaging markers to improve diagnosis and characterization of mild traumatic brain injury in the acute setting: results from a pilot study. *PLoS One* 2013; 8(11): e80296.
13. Kulbe JR, Geddes JW. Current status of fluid biomarkers in mild traumatic brain injury. *Experimental neurology.* 2016; 275(Pt 3): 334–352.
14. Lee JY, Lee CHY, Kim HR, Lee CH, Kim HW, Kim JH. A role of serum-based neuronal and glial markers as potential predictors for distinguishing severity and related outcomes in traumatic brain injury. *Journal of Korean Neurosurgical Society* 2015; 58(2): 93–100.
15. Mondello S, Sorinola A, Czeiter E, Vámos Z, Amrein K, Synnot A, Donoghue E, Sándor J, Wang K, Diaz-Arrastia R, Steyerberg E, Menon D, Maas A, Buki A. Blood – based protein biomarkers for the management of traumatic brain injuries in adults presenting to emergency departments with mild brain injury: A living systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurotrauma* 2021; 38 (8).
16. Papa L, Akinyi L, Liu MCH, Pineda JA, Tepas JJ, Oli MW, Zheng W, Robinson G, Robicsek SA, Gabrielli A, Heaton SC, Hannay HJ, Demery JA, Brophy GM, Layon J, Robertson CS, Hayes RL, Wang KKW. Ubiquitin C-terminal hydrolase is a novel biomarker in humans for severe traumatic brain injury. *Critical care medicine* 2010; 38(1): 138–144.
17. Papa L. Exploring the role of biomarkers for the diagnosis and management of traumatic brain injury patients. In: TSZ KWONG MAN (ed.) *Proteomics – Human diseases and protein functions.* Shanghai: InTech 2012: 90–106.
18. Papa L, Lewis LM, Falk JL, Zhang Z, Silvestri S, Giordano P, Brophy GM, Demery JA, Dixit NK, Ferguson I, Liu MCH, Mo J, Akinyi L, Schmid K, Mondello S, Robertson CS, Tortella FC, Hayes RL, Wang KKW. Elevated levels of serum glial fibrillary acidic protein breakdown products in mild and moderate traumatic brain injury are associated with intracranial lesions and neurosurgical intervention. *Annals of emergency medicine* 2012b; 59(6): 471–483.
19. Papa L, Edwards D, Ramia M. Exploring serum biomarkers for mild traumatic brain injury. In: KOBEISSY, FH. *Brain neuro-trauma: molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects.* Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis 2015: Chapter 22.
20. Papa L, Brophy GM, Welch RD, Lewis LM, Braga CF, Tan CN, Ameli NJ, Lopez MA, Haeussler CA, Giordano DIM, Silvestri S, Giordano P, Weber KD, Hill-Pryor C, Hack DC. Time course and diagnostic accuracy of glial and neuronal blood biomarkers GFAP and UCH-L1 in a large cohort of trauma patients with and without mild traumatic brain injury. *JAMA neurology* 2016; 73(5): 551–560.
21. Siman R, Giovannone N, Hanten G, Wilde EA, McCauley SR, Hunter JV, Li X, Levin HS, Smith DH. Evidence that the blood biomarker SNTF predicts brain imaging changes and persistent cognitive dysfunction in mild TBI patients. *Frontiers in neurology* 2013; 4: 190.
22. Siman R, Shahim P, Tegner Y, Blennow K, Zetterberg H, Smith DH. Serum SNTF Increases in Concussed Professional Ice Hockey Players and Relates to the Severity of Postconcussion Symptoms. *J Neurotrauma.* 2015; 32(17): 1294–1300.
23. Undén J, Ingebrigtsen T, Romner B; Scandinavian Neurotrauma Committee (SNC). Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update. *BMC Med.* 2013; 11: 50.
24. U.S. Food and Drug Administration. Evaluation of Automatic Class III Designation for Banyan Brain Trauma Indicator: Decision Memorandum. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 2018: 1–32.
25. Vos PE, Alekseenko Y, Battistin L, Ehler E, Gerstenbrand F, Muresanu DF, Potapov A, Stepan CA, Traubner P, Vecsei L, von Wild K. Mild traumatic brain injury. *Eur J Neurol.* 2012; 19(2): 191.
26. Zemlan FP, Jauch EC, Mulchahey JJ, Gabbita SP, Rosenberg WS, Speciale SG, Zuccarello M. C-tau biomarker of neuronal damage in severe brain injured patients: association with elevated intracranial pressure and clinical outcome. *Brain Res.* 2002; 947(1): 131–9.
27. Zetterberg H, Smith DH, Blennow K. Biomarkers of mild traumatic brain injury in cerebrospinal fluid and blood. *Nat Rev Neurol.* 2013; 9(4): 201–210. doi:10.1038/nrneurol.2013.9.
28. Zhang Z, Zoltewicz S, Mondello S, Newsom KJ, Yang Z, Yang B, Kobeissy F, Guingab J, Glushakova O, Robicsek S, Heaton S, Buki A, Hannay J, Gold MS, Rubenstein R, Lu X, Dave JR, Schmid K, Tortella F, Robertson CS, Wang KKW. Human traumatic brain injury induces autoantibody response against glial fibrillary acidic protein and its breakdown products. *Plos one.* 2014; 9(3): e92698.