

Galvos smegenų traumos žymenys. Literatūros apžvalga

A. Šmigelskytė*
M. Remenciūtė*
V. Ragaišis**

*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

**Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Neurochirurgijos klinika

Santrauka. Galvos smegenų trauma (GST) – tai struktūriniai pažeidimai ir (ar) smegenų funkcionavimo sutrikdymai dėl išorinės jėgos poveikio, kuri sukelia bent vieną ūminį simptomą arba kliniškai reikšmingą šio (-ių) simptomo (-ų) pablogėjimą iš karto po įvykio: sąmonės praradimą, atminties sutrikimą apie iš karto po traumos ar prieš buvusius įvykius, psichinės būklės pokyčius traumos metu ir tam tikrus neurologinius požymius. Galvos kompiuterinė tomografija (KT) yra greitai atliekamas tyrimas, galintis nustatyti daugumą gyvybei pavojingų ir chirurginiu būdu gydomų būklių. Nors yra sudarytos galvos KT atlikimo dėl GST gairės, tačiau šio tyrimo taikymas skubios pagalbos skyriuose vis dar išlieka per dažnas dėl įtariamų lengvų GST. Norint išvengti nereikalingų KT, greitai ir efektyviai diagnozuoti GST, nustatyti jos sunkumą ir prognozuoti tolimesnę eigą, vis daugiau nagrinėjami trauminio smegenų pažeidimo žymenys. 2013 m. Skandinavijos neurotraumos komitetas (angl. *Scandinavian Neurotrauma Committee*) į lengvos GST diagnostikos gaires įtraukė žymens S-100 kalcio jonus surišančio baltymo tyrimą kraujyje. 2018 m. vasario mėnesį JAV Miesto ir vaistų administracija (angl. *Food and Drug Administration*) patvirtino glijos skaidulinio rūgštinio baltymo ir ubikvitino C-galo hidrolazės L1 derinio naudojimą lengvos GST atveju. Tyrinėjami ir įvairūs kiti trauminio smegenų pažeidimo žymenys, tačiau jie kol kas nėra taikomi medicininėje praktikoje.

Raktažodžiai: galvos smegenų trauma, kompiuterinė tomografija, žymenys, ubikvitino C-galo hidrolazė L1, glijos skaidulinis audinių proteinas, S-100 kalcio jonus surišantis baltymas, neuronams specifinė enolazė, pagrindinis mielino baltymas, Tau baltymas.

GALVOS SMEGENŲ TRAUMOS DIAGNOSTIKOS YPATUMAI

Galvos smegenų trauma tampa vis didesne problema pasaulyje, su kuria susiduria apie 68 milijonai žmonių kiekvienais metais [1]. Vis dėlto GST dažnai įvardinama kaip „tylioji epidemija“, iš dalies todėl, kad dažnai pacientai yra nelinkę kreiptis į gydymo įstaigas patyrę lengvą GST, kurios sudaro apie 80–90 % visų GST, taip duomenų neįtraukiant ir į oficialią statistiką [2]. Remiantis JAV skubios pagalbos skyrių apsilankymų duomenimis, GST dažniausiai patiria vyresni nei 75 m. amžiaus žmonės, taip pat maži

vaikai (0–4 m.) ir paaugliai bei jauni suaugusieji (15–24 m.), dažniau įvyksta vyrams nei moterims [3].

2009 m. JAV Veteranų ir Gynybos departamentai pristatė klinikinės praktikos gaires, kuriose pateiktas bendras GST apibrėžimas. Tai struktūriniai pažeidimai ir (ar) smegenų funkcionavimo sutrikdymai, sukelti išorinės jėgos, kuri sukelia bent vieną ūmų simptomą arba kliniškai reikšmingą šio (-ių) simptomo (-ų) pablogėjimą iš karto po įvykio:

- įvairaus laikotarpio sąmonės praradimą ar pablogėjimą,
- bet kokią atminties praradimą apie iš karto po traumos ar prieš buvusius įvykius (potrauminė amnezija),
- bet kokius psichinės būklės pokyčius traumos metu (sulėtėjęs mąstymas, dezorientacija, sumišimas ir pan.),
- neurologiniai požymiai (silpnumas, pusiausvyros sutrikimas, regėjimo pokyčiai, parėzė ar plegija, jutimo sutrikimai, afazija), kurie gali būti praeinantys arba ne,
- intrakranijinius pažeidimus [4].

Adresas:

Agnė Šmigelskytė
Lietuvos sveikatos mokslų universitetas,
Medicinos akademija, Medicinos fakultetas
A. Mickevičiaus g. 9, Kaunas
El. paštas agne.smigelskyte@gmail.com

© Neurologijos seminarai, 2019. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

Daugelį metų buvo tikslinamas lengvos GST apibrėžimas, nors pagrindinius punktus dar 1993 m. apibūdino Amerikos reabilitacinės medicinos kongreso specialios tarpdisciplininės grupės sudarytas lengvos GST komitetas. Lengva GST – tai traumos sukeltas fiziologinis galvos smegenų funkcijos sutrikimas, pasireiškiantis bent vienu simptomu:

- įvairaus laikotarpio sąmonės praradimu,
- bet koku atminties praradimu apie iš karto po traumos ar prieš buvusius įvykius,
- bet koku psichinės būklės pokyčiu traumos metu (sulėtėjęs mąstymas, dezorientacija, sumišimas ir pan.),
- neurologiniais požymiais, kurie gali būti laikini arba pastovūs.

Bet lengvos GST sunkumas neperžengia šių kriterijų:

- sąmonės praradimas 30 min. arba trumpiau,
- GKS 13–15 balų po 30 min.,
- potrauminė amnezija trunka mažiau nei 24 val. [5].

Pasaulyje GST sunkumą yra priimta vertinti pagal Glazgo komos skalę (GKS), kurioje lengvą GTS atitinka 13–15 balų, vidutinę GTS – 9–12 balų, sunkią GTS – 3–8 balai [6]. Vis dėlto kai kuriais atvejais patikimai įvertinti GKS neįmanoma arba sudėtinga, pavyzdžiui, kai pacientas yra intubuotas, tuomet gydytojams rekomenduojama naudoti subskales [7].

KT yra greitai atliekamas tyrimas ir gali nustatyti daugumą gyvybei pavojingų bei chirurginiu būdu gydomų būklių GST patyrusiems pacientams [8]. Nors yra sudaryti kriterijai, leidžiantys nustatyti galvos KT būtinumą [9–11], tačiau KT atlikimas skubios pagalbos skyriuose vis dar išlieka per dažnas. Laikantis minėtų kriterijų galvos KT naudojimą būtų galima sumažinti 35 % lengvos GST atvejais taip išvengiant su apšvita susijusių rizikos veiksnių [12]. Įrodyta, kad jonizuojanti spinduliuotė didina vėžio (skydliaukės, kraujo, odos ir kt.) bei kataraktos riziką [13, 14]. Tik iki 10 % galvos KT, atliktų dėl įtariamos lengvos GST, nustatoma struktūrinių galvos smegenų parenchimos pokyčių [15]. Greitos ir efektyvios diagnostikos tikslu vis daugiau yra nagrinėjami žymenys, kurie GST metu galėtų padėti nustatyti traumos sunkumą, išvengti nereikalingų KT, prognozuoti tolimesnę eigą.

2013 m. Skandinavijos neurotraumos komitetas į lengvos GST diagnostikos gaires įtraukė žymens S-100 kalcio jonų surišančio baltymo (S-100) tyrimą kraujyje skubios pagalbos skyriuose. Jei S-100 koncentracija mažesnė nei 0,10 g/l, galvos KT tyrimas nereikalingas [16]. Tačiau JAV S-100 koncentracija nėra tiriama – Amerikos skubios pagalbos medikų koledžas (angl. *American College of Emergency Physicians*) S-100 tyrimui suteikė tik C lygio rekomendacijas ir į diagnostikos gaires neįtraukė [17].

2018 m. vasario mėnesį JAV Maisto ir vaistų administracija patvirtino glijos skaidulinio rūgštinio baltymo (GFAP) ir ubikvitino C-galo hidrolazės L1 (UCH-L1) derinio naudojimą lengvos GST atveju – žymenys tiriami kraujyje, rezultato sulaukiama per 3–4 val. [18]. Šis testas gali tiksliai nustatyti, ar galvos KT bus matomi struktūriniai galvos smegenų parenchimos pažeidimai [19]. Jeigu

testas aptinka GFAP ir UCH-L1 koncentracijos padidėjimą kraujyje, tikėtina, kad yra intrakranijinių pažeidimų, kuriems patikslinti reikia atlikti galvos KT. Jeigu GFAP ir UCH-L1 koncentracija kraujyje atitinka normą, tikėtina, kad galvos smegenų parenchimos pažeidimų galvos KT nenustatys. Tikimasi, kad GFAP ir UCH-L1 tyrimas padės gydytojams sumažinti KT naudojimą trečdaliu [18]. Šiuo metu GFAP ir UCH-L1 derinys nėra įtrauktas į GST diagnostikos gaires [17].

Siekiant geriau suprasti šią sparčiai besivystančią neuromokslų sritį, detaliau aprašysime svarbiausius ir geriausiai ištyrinėtus trauminio smegenų pažeidimo žymenis (lentelė).

GLIJOS SKAIDULINIS RŪGŠTINIS BALTYMAS (angl. *Glial Fibrillary Acidic Protein*)

Glijos skaidulinis rūgštinis baltymas yra astrocitų pažeidimo žymuo, kuris randamas tiek baltojoje, tiek pilkojoje medžiagoje [20]. Priešingai nei S-100, GFAP padidėjimas yra stebimas tik esant centrinės nervų sistemos pažeidimui [21].

GFAP kiekis kraujo serume yra tiriamas ELISA metodu [22]. Šis žymuo gali būti aptinkamas kraujo serume per mažiau nei 1 val. po traumos [22–24]. GFAP padidėjimo pikas kraujo serume pasireiškia po 20 val. nuo traumos ir mažėja per 72 val., tačiau yra aptinkamas iki 7 d. [22]. Mondello ir bendraautorių atliktoje sisteminėje apžvalgoje rasta, kad GFAP tyrimo kraujo serume jautrumas svyravo nuo 67 iki 100 %, specifiskumas – nuo 0 iki 100 % [25]. Apžvelgtuose tyrimuose dažnai skirdavosi kraujo paėmimo laikas ir GFAP vertės, laikytos reikšmingomis.

Daugumoje tyrimų GFAP padidėjimas kraujo serume koreliavo su traumos sunkumu [23, 26–28]. Sunkios ir vidutinės GST metu GFAP padidėjimas kraujo serume buvo stebimas kaip svarbus mirties ir nepalankių išiečių prognostinis veiksnys, kuris gali būti derinamas su kitais klinikiniais rodikliais [26, 29, 30].

Šiuo metu daugiausia orientuojamasi į žymens naudingumą esant lengvai GST, bet ryšys su pakitimais galvos KT nustatytas ir vidutinės bei sunkios GST atveju [23, 26, 29, 31]. Esant įtariamai lengvai GST, GFAP padidėjimas kraujo serume padeda atskirti pacientus, kuriems yra ar nėra parenchiminio galvos smegenų pakitimų KT [19, 22, 24, 31]. Taip pat GFAP pasižymi jautrumu prognozuojant, kuriems pacientams galimai prireiks neurochirurginės pagalbos įtarus lengvą GST [22, 31]. McMahon ir bendraautorių atliktame kohortiniame tyrime, į kurį buvo įtraukti lengvą, vidutinę ir sunkią GST patyrę pacientai, rasta, kad GFAP padidėjimas kraujo serume per 24 val. po traumos 12–30 % galėtų padėti sumažinti atliekamų KT skaičių [27]. Vis dažniau yra atliekamas ir MRT siekiant nustatyti su tolimesnėmis išėtimis susijusius aksoninius pažeidimus [32], kurie koreliuoja su GFAP padidėjimu kraujo serume [27, 33].

Vis dėlto GFAP padidėjimas kraujo serume buvo stebimas ir po insulto [34], Guillane-Barre sindromo metu [35]

Lentelė. GST žymenų savybės

Žymenys	Lokalizacija	Norma, taikoma lengvai GST	Gyvavimo pusperiodis	Pikas	Jautrumas*	Specifiškumas*
UCH-L1	Neuronai, neuroendokrininės ląstelės	Kraujo serume < 0,04 ng/ml ¹ arba < 0,09 ng/ml ²	7–9 val.	8 val.	100 %	39 % ¹ 21 % ²
GFAP	Astroцитai	Kraujo serume < 0,6 ng/ml	nežinomas	20 val.	67–100 %	0–100 %
S-100	Astroцитai, oligodendrocitai, Švano ląstelės	Kraujo serume < 0,10 g/l	90–120 min.	< 6 val.	96 %	31 %
NSE	Neuronai, neuroendokrininės ląstelės, trombocitai, eritrocitai	Likvore < 2 ng/ml; kraujo serume 5–12 ng/ml	24 val.	7,5 val.	56–100 %	7–77 %
MBP	Oligodendrocitai, Švano ląstelės	Kraujo serume < 0,065 ng/ml	12 val.	48–72 val.	71 %	56 %
C-Tau	Neuronai	Kraujo serume < 1,5 ng/ml	5–60 val.	4–10 d.	50 %	75 %

¹Welch su bendraautorais, 2016. ²Papa su bendraautorais, 2012.

*žymens gebėjimui nustatyti, ar galvos KT bus matomi struktūriniai galvos smegenų parenchimos pažeidimo požymiai.

ir likvore, esant išsėtinei sklerozei [36]. Pažeidimo tipas ir etiologija gali turėti įtakos GFAP išsiskyrimui, nes po insulto per 6 val. jo padidėjimas kraujo serume buvo stebimas tik intracerebrinės hemoragijos atveju, bet ne išeminio insulto metu [34].

UBIKVITINO C-GALO HIDROLAZĖ L1 (angl. *Ubiquitin C-Terminal Hydrolase L1*)

Ubikvitino C-galo hidrolazė L1 yra neuronams ir neuroendokrininėms ląstelėms specifinis fermentas, kuris sudaro 5–10 % visų neuronų citoplazmos baltymų [37]. UCH-L1 moduliuoja aksoninį transportą ir katalizuoja ubikvitinizacijos reakcijas, kurių metu oksiduoti ar netaisyklingos struktūros baltymai yra ubikvitiliniami (prijungiami ubikvitino molekulė) [38]. Taip žymėti baltymai yra suskaidomi neuronų citoplazmos proteosomose ir pašalinami iš ląstelės [39].

UCH-L1 yra proteoliziškai stabilus ir mažos molekulinės masės (24,8 kDa) baltymas, kuris neuronų pažeidimo metu patenka į cerebrospinalinį skystį ir sisteminę kraujotaką [39]. UCH-L1 koncentracija cerebrospinaliniame skystyje gerai koreliuoja su koncentracija kraujyje [40]. Po trauminio smegenų struktūros pažeidimo UCH-L1 kraujyje galima nustatyti jau pirmąją valandą. Didžiausia koncentracija išmatuojama po 8 val., kuri, stabiliai mažėdama, grįžta į normą per 48 val. [22, 41]. Baltymo gyvavimo pusperiodis yra 7–9 valandos [42].

UCH-L1 kiekis kraujyje tiriamas ELISA metodu [42]. Welch ir bendraautorų tyrimo duomenimis, šio testo jautrumas, atskiriant galvos KT su ir be struktūrinių galvos smegenų parenchimos pažeidimo požymių, yra 100 % (95 % PI, 90–100 %), o specifiškumas – 39 % (95 % PI, 33–46 %), tiriant baltymo koncentraciją kraujyje 6 val. po lengvos arba vidutinės GST ir naudojant normos ribą iki 0,04 ng/ml [43]. Papa ir bendraautorų tyrime UCH-L1 koncentracija buvo matuojama 4 val. po lengvos ar vidutinės GST, naudojant normos ribą iki 0,09 ng/ml: jautrumas – 100 % (95 % PI, 88–100 %), o specifiškumas – 21 % (95 % PI, 13–32 %) [31].

UCH-L1 koncentracija koreliuoja su GST sunkumu [39]. Dėl to žymuo yra tinkamas prognozuoti blogoms išeitims [44] ir nustatyti, ar GST patyrusiam asmeniui reikės neurochirurginės intervencijos: jautrumas – 100 % (95 % PI, 73–100 %) ir specifiškumas – 57 % (95 % PI, 46–67 %), tiriant 4 val. po GST ir naudojant normos ribą iki 0,21 ng/ml [31].

Svarbu paminėti, kad UCH-L1 koncentracija gali būti padidėjusi ir dėl nugaros smegenų pažeidimo, išeminio ar hemoraginio insulto, traukulių, naujagimių hipoksinės-išeminės encefalopatijos ir tam tikrų onkologinių ligų. Alzheimerio ir Parkinsono ligų atveju priešingai – stebimas sumažėjęs UCH-L1 aktyvumas [45, 46]. UCH-L1 koncentracijos narkotikų ar alkoholio vartojimas neiškreipia [47].

UCH-L1 IR GFAP DERINYS

2018 m. FDA patvirtino UCH-L1 ir GFAP derinio naudojimą dėl įtariamų lengvos GST, siekiant įvertinti KT reikalingumą ir taip bandant sumažinti šiai pacientų grupei tenkantį apšvitės kiekį [18]. Sprendimas buvo pagrįstas J. Bazarian ir kitų bendraautorų atliktos perspektyvinės studijos gautais rezultatais, kur rasta, kad po patirtos lengvos ar vidutinio sunkumo GST UCH-L1 ir GFAP derinio jautrumas nustatant intrakranijinius pakitimus KT siekė 97,6 %, o gebėjimas neaptikti intrakranijinių pakitimų KT – 99,6 %. Esant 14–15 balų pagal GKS, rodikliai išliko panašūs, nors tyrimo jautrumas, nustatant pakitimus KT esant 9–13 balų pagal GKS, buvo 100 %. Dėl mažo į šią grupę patekusių tiriamųjų skaičiaus atsisakyti atlikti KT sunkesnės traumos atveju nerekomenduojama ir reikalaujama tolimesnių bei didesnės apimties tyrimų [48].

Nors pastaraisiais metais vis plačiau nagrinėjamas GFAP ir UCH-L1 derinio gebėjimas identifikuoti GST patyrusius pacientus, kitose studijose duomenys išlieka kontraversiški. Kohortinėje studijoje nustatyta, kad GFAP ir UCH-L1 derinys pasižymi didesniu jautrumu ir specifiškumu atskiriant sveikus pacientus nuo patyrusių GST [31], bet nebuvo jautresnis nustatant intrakranijinius pakitimus KT lyginant vien tik su GFAP tyrimu [19, 31]. GFAP padidėjimas

dėjimas stebimas 7 dienas po buvusios GST [19], bet per pirmąsias 6 val. UCH-L1 gali būti efektyvesnis nustatant pakitimus KT. Akivaizdu, kad reikalingi didesnės apimties tyrimai, kuriuose būtų atliekamas tiek trumpalaikis, tiek ilgalaikis žymenų kitimo stebėjimas ir sąsaja su GST, jos sunkumu bei pokyčiais KT [32].

S-100 KALCIO JONUS SURIŠANTIS BALTYMAS (angl. *S-100 Calcium-Binding Protein*)

S-100 yra kalcio jonus surišantis baltymas, daugiausiai randamas astrocituose (oligodendrocituose, Švano ląstelėse), kuris padeda reguliuoti viduląstelinį kalcio kiekį ir yra laikomas šių ląstelių pažeidimo ir mirties žymeniu [24]. Ankstyvas S-100 pikas kraujo serume po GST parodo ląstelių pažeidimą ir padidėjusį hematoencefalinio barjero pralaidumą [49]. Klinikiniuose tyrimuose buvo rastas ryšys tarp S-100 padidėjimo kraujo serume ir pakitimų KT. Manoma, kad šio žymens vertinimas, esant lengvai GST, galėtų 30 % sumažinti atliekamų KT skaičių tokiems pacientams [50]. Mondello ir bendraautorų atliktoje metaanalizėje nustatyta, kad S-100 tyrimo kraujo serume jautrumas yra 96 %, o specifiskumas – 31 %, esant lengvai GST [25]. Vis dėlto kituose tyrimuose ryšys tarp S-100 padidėjimo kraujo serume ir pakitimų KT nebuvo aptiktas [33, 51]. Šio žymens nustatymas išlieka kontraversiškas, kadangi jo koncentracijos padidėjimas gali būti aptinkamas ir nesant struktūrinių galvos smegenų pokyčių, nes S-100 yra aptinkamas ir kitose ląstelėse: chondrocituose, adipocituose ir Langerhanso ląstelėse [52].

Kol kas didžiausia šio tyrimo vertė ta, kad, esant normalioms S-100 rodiklio reikšmėms kraujo serume atvykimo į gydymo įstaigą metu, reikėtų apsvarstyti dėl KT atlikimo įtariant lengvą GST [53]. Amerikos skubios pagalbos medikų kolegija 2009 m. priėmė C lygio rekomendacijas, kad per 4 val. po lengvos GST, esant S-100 koncentracijai, mažesnei nei 0,10 g/l, reikėtų apsvarstyti KT būtinumą [17], bet 2012 m. Rytų traumos chirurgijos asociacijos (angl. *Eastern Association for the Surgery of Trauma*) gairėse teigiama, kad nėra pakankamai įrodymų, kad būtų galima vadovautis S-100 koncentracijos kraujo serume rezultatais, sprendžiant dėl KT atlikimo esant lengvai GST [54]. Skandinavų neurotraumos komiteto 2013 m. išleistose gairėse rekomenduojama S-100 tirti po lengvos GST, esant 14 b. pagal GKS ir nesant rizikos veiksnių (antikoguliantų vartojimo, koaguliacijos sutrikimų, potrauminių priepuolių, kaukolės pamato lūžio ar smegenų suspaudimo bei židinių neurologinių simptomų), arba esant 15 b. pagal GKS su sąmonės praradimu ar pakartotiniams vėmimo epizodais (> 2 k.) ir nesant kitų rizikos veiksnių, jeigu nuo GST nepraėjo daugiau nei 6 val. Jeigu S-100 koncentracija yra mažesnė nei 0,10 g/l, pacientas gali būti išleidžiamas neatliekant KT [16].

Lengvo ar vidutinio sunkumo GST žymenų tyrimo tikslas yra nustatyti KT būtinumą ir tolimesnio stebėjimo būtinybę ar galimybę išleisti namo, bet sunkios GST atveju tokie rodikliai tiriami kaip tolimesnių išėičių indikatoriai.

Daugumoje tyrimų buvo stebima S-100 padidėjimo (> 0,1 mg/l) sąsaja po sunkios GST su tolimesne prognoze [55–57], bet duomenys išlieka prieštaringi [58]. Nors didžioji dalis tyrimų yra labiausiai orientuota į S-100 koncentraciją kraujo serume, tačiau padidėjimas gali būti stebimas ir likvoro, ir šlapime [56, 57]. Tiek kraujo serume, tiek likvoro S-100 koncentracijos pikas buvo nustatytas per pirmąsias 24 val., per kurias buvo stebima ir šių rodiklių koreliacija [56].

NEURONAMS SPECIFINĖ ENOLAZĖ (angl. *Neuron Specific Enolase*)

Neuronams specifinė enolazė (NSE) yra priešpaskutinė glikolizės reakcija (2-fosfoglicerato vartimą į fosfoenolpiruvatą) katalizuojantis fermentas (dar vadinamas 2-fosfo-D-glicerato hidrolaze arba enolaze 2) [25].

Enolazės turi tris, skirtingų genų koduojamus, izomerus: NSE1, kuris randamas visose ląstelėse, NSE2, kuris specifiškas raumenims, ir NSE3, kuris sintetinamas neuronuose. Neuronams specifinė enolazė yra randama kaip NSE arba dime riniai izofermentai neuronuose, neuroendokrininės sistemos ląstelėse, eritrocituose ir trombocituose [59].

Neuronams specifinę enolazę galima tirti likvoro (norma – iki 2 ng/ml) arba kraujyje (norma – 5–12 ng/ml) [60]. Didžiausia NSE koncentracija išmatuojama praėjus 7,5 val. po GST, nes dėl pirminio smegenų pažeidimo neuronų citoplazmos baltymai patenka į likvorą. Dažnai stebimas ir antrasis pikas apytiksliai 1,5 d. po GST dėl antrinio smegenų pažeidimo [60]. NSE gyvavimo pusperiodis yra 24 val. [61].

Šio žymens koncentracija priklauso nuo GST sunkumo [25]. NSE koncentracija statistiškai reikšmingai koreliuoja su galvos KT rodmenimis: jautrumas – 56–100 % ir specifiskumas – 7–77 % varijuoja skirtinguose tyrimuose [25]. NSE viršutinė normos riba prognozuoti mirtį įvairiuose tyrimuose varijuoja nuo 11,62 ng/ml iki 20 ng/ml (jautrumas – 100 % ir specifiskumas – 33–45 %), viršutinė normos riba prognozuoti neigiamas išėitis yra 20 ng/ml (jautrumas – 100 % ir specifiskumas – 60 %) [62].

NSE koncentracija didėja ir kitų sutrikimų atveju – išeminio ar hemoraginio insulto, subarachnoidinės hemoragijos, neuroblastomos, traukulių, migrenos, meningoencefalito, neuroendokrininių navikų, plaučių smulkiųjų ląstelių karcinomos, hemolizės, komos ištiktiems pacientams po gaivinimo ir kt. [25, 59, 60]. Toks dažnas NSE koncentracijos didėjimas įvairių patologijų metu riboja šio žymens naudojimą trauminiams smegenų pažeidimui nustatyti [63].

PAGRINDINIS MIELINO BALTYMAS (angl. *Myelin Basic Protein*)

Pagrindinis mielino baltymas (MBP) yra esminis mielino funkciją ir struktūrą užtikrinantis baltymas, todėl laikomas

aksonų pažeidimo žymeniu [60]. MBP randamas oligodendrocituose ir Švano ląstelėse, kur sudaro 30 % visų mielino baltymų.

GST atveju MBP patenka į cerebrospinalinį skystį ir sisteminę kraujotaką, kur gali būti nustatytas ELISA metodu [64]. MBP koncentracija pradeda didėti tik praėjus 24–48 val. po GST, piką pasiekia po 48–72 val. ir išlieka padidėjusi iki 2 sav. [61]. Vėlyvą MBP koncentracijos didėjimą paaiškina retrogradinė aksonų degeneracija (dar vadinama Valerr degeneracija), kuri prasideda praėjus 24–36 val. po GST, nors patys aksonai buvo pažeisti įvykio metu. MBP koncentracija pradeda kilti vėliau nei daugelio žymenų ir gali būti svarbi GST diagnostikoje, kai pacientas nesikreipia iškart po įvykio [61].

MBP koncentracija koreliuoja su GST sunkumu ir galvos KT rodmenimis: jautrumas – 71 % (95 % PI, 56–84 %) ir specifiškumas – 56 % (95 % PI, 40–70 %), naudojant normos ribą – iki 0,065 ng/ml kraujyje [65]. Deja, MBP nėra tinkamas prognozuoti ilgalaikėmis išėtimis [65].

MBP koncentracija taip pat gali būti padidėjusi dėl išsėtinės sklerozės ir kitų centrinės nervų sistemos patologijų, kurių metu yra pažeidžiama baltoji medžiaga [64, 66].

TAU BALTYMAS (angl. *Tau Protein*)

Tau yra intraląstelinis mikrotubules stabilizuojantis baltymas, daugiausia randamas neuronuose [47]. Tau yra laikomas aksonų pažeidimo žymeniu, nes sujungia aksonų mikrotubulių pluoštus ir dalyvauja anterogradiniame aksoplazminiame transporte [25]. Pažeidimo atveju Tau yra jautrus proteolizei, todėl susidaro C-Tau (skaidytas Tau), ir fosforilinimui – susidaro P-Tau (fostorilintas Tau). Taip pat yra skaičiuojama bendra Tau koncentracija – T-Tau [47].

GST metu Tau ir jo skilimo bei fosforilinimo produktai yra išskiriami į cerebrospinalinį skystį ir sisteminę kraujotaką – pikas 4–10 d. po GST, gyvavimo pusperiodis priklausau nuo Tau tipo ir svyruoja tarp 5 ir 60 val. [25].

Vienas nedidelis tyrimas nustatė, kad C-Tau jautrumas, atskiriant galvos KT su ir be struktūrinių galvos smegenų parenchimos pažeidimo požymių, yra 50 %, o specifiškumas – 75 %, naudojant normos ribą iki 1,5 ng/ml. Pasak tyrimo autorių, C-Tau testas nebūtų naudingas klinikinėje praktikoje [67].

Šiuo metu detalčiau tyrinėjama P-Tau, T-Tau bei P-Tau ir T-Tau santykio svarba diagnostikoje [68, 69].

KITI TRAUMINIO SMEGENŲ PAŽEIDIMO ŽYMENYS

Tyrinėjami ir įvairūs kiti GST žymenys: neurofilamentų baltymai (NF), II/II spektrino baltymai ir II spektrino skilimo produktai (SBDP), miRNR molekulės, interleukinas 1 (IL-1) ir interleukinas 6 (IL-6), aldolazė C (ALDOC), astrocitų baltymas ir jo skilimo produktai

(BDP), smegenų lipidus rišantis baltymas (BLBP), astrocitų fosfoproteinas (PEA15), glutamino sintetazė (GS), įvairūs mitochondrijų fermentai ir kt. [47, 63, 70].

Šie žymenys nėra pakankamai išnagrinėti, todėl reikia detalesnių klinikinių tyrimų išsiaiškinti jų galimą diagnostinę ir prognostinę naudą GST atveju.

APIBENDRINIMAS

Nors jonizuojančiosios spinduliuotės žala yra neabejotina ir tik iki 10 % įtariamos lengvos GST atvejų nustatomi struktūriniai galvos smegenų parenchimos pokyčiai KT, šis tyrimo metodas vis dar išlieka per dažnai naudojamas skubios pagalbos skyriuose. Siekiant sumažinti KT skaičių, įtariamos lengvos GST atveju vis plačiau nagrinėjami žymenys, iš kurių šiuo metu perspektyviausi: S100, GFAP, UCH-L1 ir pastarųjų derinys. S100 buvo įtrauktas į 2013 m. Skandinavijos lengvos GST gaires, tačiau nebuvo rekomenduotas Amerikos skubios pagalbos medikų kolegijos ir Rytų traumos chirurgijos asociacijos gairėse dėl galimo koncentracijos padidėjimo kitų nervų sistemos patologijų atveju. 2018 m. vasario mėnesį JAV Maisto ir vaistų administracija patvirtino GFAP ir UCH-L1 naudojimą, siekiant atskirti pacientus, kuriems būtų tikslinga atlikti KT, esant lengvai GST. Tyrinėjami ir įvairūs kiti GST žymenys, tačiau jie kol kas nėra taikomi medicininėje praktikoje.

Literatūra

- Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung Y-C, Panchak M, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2018; 130(4): 1080–97. <https://doi.org/10.3171/2017.10.JNS17352>
- Rusnak M. Traumatic brain injury: giving voice to a silent epidemic. *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 186–7. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.38>
- Taylor CA, Bell JM, Breiding MJ, Xu L. Traumatic brain injury-related emergency department visits, hospitalizations, and deaths – United States, 2007 and 2013. *MMWR Surveill Summ* 2017; 66(9): 1–16. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6609a1>
- Cifu D, Hurley R, Peterson M, Cornis-Pop M, Rikli PA, Ruff RL, et al. Clinical practice guideline: management of concussion/Mild traumatic brain injury. *J Rehabil Res Dev* 2009; 46: CP1. <https://doi.org/10.1682/JRRD.2009.06.0076>
- Kay T. Definition of mild traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 1993; 8(3): 86–7. <https://doi.org/10.1097/00001199-199309000-00010>
- Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. *Lancet* 1974; 304: 81–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)91639-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91639-0)
- Teasdale G, Maas A, Lecky F, Manley G, Stocchetti N, Murray G. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. *Lancet Neurol* 2014; 13: 844–54. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70120-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70120-6)
- Brody DL, Mac Donald CL, Shimony JS. Current and future diagnostic tools for traumatic brain injury. CT, conventional MRI, and diffusion tensor imaging. *Handb Clin Neurol* 2015;

- 127: 267–75. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52892-6.00017-9>
9. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, Clement C, Lesiuk H, Laupacis A, et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lancet* 2001; 357: 1391–6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04561-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04561-X)
 10. Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ, Luber S, Blaudeau E, DeBlieux PMC. Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *N Engl J Med* 2000; 343: 100–5. <https://doi.org/10.1056/NEJM200007133430204>
 11. DeAngelis J, Lou V, Li T, Tran H, Bremjit P, McCann M, et al. Head CT for minor head injury presenting to the emergency department in the era of choosing wisely. *West J Emerg Med* 2017; 18: 821–9. <https://doi.org/10.5811/westjem.2017.6.33685>
 12. Melnick ER, Szlezak CM, Bentley SK, Dziura JD, Kotlyar S, Post LA. CT overuse for mild traumatic brain injury. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2012; 38: 483–9. [https://doi.org/10.1016/S1553-7250\(12\)38064-1](https://doi.org/10.1016/S1553-7250(12)38064-1)
 13. Alkhorayef M, Sulieman A, Alonazi B, Alnaaimi M, Alduaij M, Bradley D. Estimation of radiation-induced cataract and cancer risks during routine CT head procedures. *Radiat Phys Chem* 2018; 155: 65–8. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2018.08.019>
 14. Dawson P, Punwani S. The thyroid dose burden in medical imaging. A re-examination. *Eur J Radiol* 2009; 69: 74–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.09.028>
 15. Easter JS, Haukoos JS, Meehan WP, Novack V, Edlow JA. Will neuroimaging reveal a severe intracranial injury in this adult with minor head trauma? The rational clinical examination systematic review. *JAMA* 2015; 314: 2672–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.16316>
 16. Undén J, Ingebrigtsen T, Romner B, et al. 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. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-50>
 17. Jagoda AS, Bazarian JJ, Bruns JJ, Cantrill SV, Gean AD, Howard PK, et al. Clinical policy: neuroimaging and decisionmaking in adult mild traumatic brain injury in the acute setting. *Ann Emerg Med* 2008; 52(6): 714–48. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2008.08.021>
 18. Food and Drug Administration. FDA authorizes marketing of first blood test to aid in the evaluation of concussion in adults. FDA News Release 2018; February 14, 2018. <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm596531.htm>. Accessed October 20, 2018.
 19. Bazarian JJ, Biberthaler P, Welch RD, Lewis LM, Barzo P, Bogner-Flatz V, et al. Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2018; 17: 782–9. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30231-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30231-X)
 20. Eng LF, Vanderhaeghen JJ, Bignami A, Gerstl B. An acidic protein isolated from fibrous astrocytes. *Brain Res* 1971; 28: 351–4. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(71\)90668-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(71)90668-8)
 21. Pelinka LE, Kroepfl A, Schmidhammer R, Krenn M, Buchinger W, Redl H, et al. Glial fibrillary acidic protein in serum after traumatic brain injury and multiple trauma. *J Trauma* 2004; 57: 1006–12. <https://doi.org/10.1097/01.TA.0000108998.48026.C3>
 22. Papa L, Brophy GM, Welch RD, Lewis LM, Braga CF, Tan CN, et al. 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 Neurol* 2016; 73: 551–60. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0039>
 23. Papa L, Lewis LM, Falk JL, Zhang Z, Silvestri S. 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. *Ann Emerg Med* 2012; 59(6): 471–83. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2011.08.021>
 24. Papa L, Silvestri S, Brophy GM, Giordano P, Falk JL, Braga CF, et al. GFAP out-performs S100 in detecting traumatic intracranial lesions on computed tomography in trauma patients with mild traumatic brain injury and those with extracranial lesions. *J Neurotrauma* 2014; 31: 1815–22. <https://doi.org/10.1089/neu.2013.3245>
 25. Mondello S, Sorinola A, Czeiter E, Vámos Z, Amrein K, Synnot A, et al. Blood-based protein biomarkers for the management of traumatic brain injuries in adults presenting with mild head injury to emergency departments: a living systematic review and meta-analysis. *J Neurotrauma* 2018; <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5182>
 26. Mondello S, Papa L, Buki A, Bullock MR, Czeiter E, Tortella FC, et al. Neuronal and glial markers are differently associated with computed tomography findings and outcome in patients with severe traumatic brain injury: a case control study. *Crit Care* 2011; 15: R156. <https://doi.org/10.1186/cc10286>
 27. McMahon PJ, Panczykowski DM, Yue JK, Puccio AM, Inoue T, Sorani MD, et al. Measurement of the glial fibrillary acidic protein and its breakdown products GFAP-BDP biomarker for the detection of traumatic brain injury compared to computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Neurotrauma* 2015; 32: 527–33. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3635>
 28. Okonkwo DO, Yue JK, Puccio AM, Panczykowski DM, Inoue T, McMahon PJ, et al. 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* 2013; 30(17): 1490–7. <https://doi.org/10.1089/neu.2013.2883>
 29. Vos PE, Jacobs B, Andriessen TMJC, Lamers KJB, Borm GF, Beems T, et al. GFAP and S100B are biomarkers of traumatic brain injury: an observational cohort study. *Neurology* 2010; 75: 1786–93. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181fd62d2>
 30. Nylén K, Öst M, Csajbok LZ, Nilsson I, Blennow K, Nellgård B, et al. Increased serum-GFAP in patients with severe traumatic brain injury is related to outcome. *J Neurol Sci* 2006; 240: 85–91. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.09.007>
 31. Papa L, Lewis LM, Silvestri S, Falk JL, Giordano P, Brophy GM, et al. 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* 2012; 72: 1335–44. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3182491e3d>
 32. Metting Z, Rödiger LA, De Keyser J, van der Naalt J. Structural and functional neuroimaging in mild-to-moderate head injury. *Lancet Neurol* 2007; 6: 699–710. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70191-6)
 33. Metting Z, Wilczak N, Rodiger LA, Schaaf JM, van der Naalt J. GFAP and S100B in the acute phase of mild traumatic brain injury. *Neurology* 2012; 78: 1428–33. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318253d5c7>

34. Foerch C, Curdt I, Yan B, Dvorak F, Hermans M, Berkefeld J, et al. Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker for intracerebral haemorrhage in patients with acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 181–4. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.074823>
35. Notturmo F, Caporale CM, De Lauretis A, Uncini A. Glial fibrillary acidic protein: a marker of axonal Guillain-Barré syndrome and outcome. *Muscle and Nerve* 2008; 38: 899–903. <https://doi.org/10.1002/mus.20983>
36. Malmeström C, Haghighi S, Rosengren L, Andersen O, Lycke J. Neurofilament light protein and glial fibrillary acidic protein as biological markers in MS. *Neurology* 2003; 61: 1720–5. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000098880.19793.B6>
37. Day INM, Thompson RJ. UCHL1 (PGP 9.5): neuronal biomarker and ubiquitin system protein. *Prog Neurobiol* 2010; 90: 327–62. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.10.020>
38. Diaz-Arrastia R, Wang KKW, Papa L, Sorani MD, Yue JK, Puccio AM, et al. Acute biomarkers of traumatic brain injury: relationship between plasma levels of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein. *J Neurotrauma* 2014; 31: 19–25. <https://doi.org/10.1089/neu.2013.3040>
39. Shahjouei S, Sadeghi-Naini M, Yang Z, Kobeissy F, Rathore D, Shokraneh F, et al. The diagnostic values of UCH-L1 in traumatic brain injury: a meta-analysis. *Brain Inj* 2018; 32: 1–17. <https://doi.org/10.1080/02699052.2017.1382717>
40. Brophy GM, Mondello S, Papa L, Robicsek SA, Gabrielli A, Tepas J, et al. Biokinetic analysis of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) in severe traumatic brain injury patient biofluids. *J Neurotrauma* 2011; 28: 861–70. <https://doi.org/10.1089/neu.2010.1564>
41. Posti JP, Takala RSK, Runtti H, Newcombe VF, Outtrim J, Katila AJ, et al. The levels of glial fibrillary acidic protein and ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 during the first week after a traumatic brain injury: correlations with clinical and imaging findings. *Neurosurgery* 2016; 79: 456–63. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001226>
42. Singh GP, Nigam R, Tomar GS, Monisha M, Bhoi SK, Arulsevi S, et al. Early and rapid detection of UCHL1 in the serum of brain-trauma patients: a novel gold nanoparticle-based method for diagnosing the severity of brain injury. *Analyst* 2018; 143: 3366–73. <https://doi.org/10.1039/C8AN00533H>
43. Welch RD, Ayaz SI, Lewis LM, Unden J, Chen JY, Mika VH, et al. Ability of serum glial fibrillary acidic protein, ubiquitin C-terminal hydrolase-L1, and S100B to differentiate normal and abnormal head computed tomography findings in patients with suspected mild or moderate traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2016; 33: 203–14. <https://doi.org/10.1089/neu.2015.4149>
44. Mondello S, Kobeissy F, Vestri A, Hayes RL, Kochanek PM, Berger RP. Serum concentrations of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein after pediatric traumatic brain injury. *Sci Rep* 2016; 6: 28203. <https://doi.org/10.1038/srep28203>
45. Wang KK, Yang Z, Sarkis G, Torres I, Raghavan V. Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) as a therapeutic and diagnostic target in neurodegeneration, neurotrauma and neuro-injuries. *Expert Opin Ther Targets* 2017; 21: 627–38. <https://doi.org/10.1080/14728222.2017.1321635>
46. Bishop P, Rocca D, Henley JM. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1): structure, distribution and roles in brain function and dysfunction. *Biochem J* 2016; 473: 2453–62. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160082>
47. Tomar GS, Singh GP, Lahkar D, Sengar K, Nigam R, Mohan M, et al. New biomarkers in brain trauma. *Clin Chim Acta* 2018; 487: 325–9. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.10.025>
48. Maas AIR, Lingsma HF. ALERT-TBI study on biomarkers for TBI: has science suffered? *Lancet Neurol* 2018; 17: 737–8. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30275-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30275-8)
49. Koh SXT, Lee JKW. S100B as a marker for brain damage and blood-brain barrier disruption following exercise. *Sport Med* 2014; 44: 369–85. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0119-9>
50. Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ, Kroetz M, Mussack T, Kanz KG, et al. Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. *Shock* 2006; 25: 446–53. <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000209534.61058.35>
51. Morochovič 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* 2009; 16(10): 1112–7. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02653.x>
52. Olsson B, Zetterberg H, Hampel H, Blennow K. Progress in neurobiology biomarker-based dissection of neurodegenerative diseases. *Prog Neurobiol* 2011; 95: 520–34. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.04.006>
53. de Kruijk JR. Prediction of post-traumatic complaints after mild traumatic brain injury: early symptoms and biochemical markers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 727–32. <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.6.727>
54. Barbosa RR, Jawa R, Watters JM, Knight JC, Kerwin AJ, Winston ES, et al. Evaluation and management of mild traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73: S307–14. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3182701885>
55. Nylén K, Ost M, Csajbok LZ, Nilsson I, Hall C, Blennow K, et al. Serum levels of S100B, S100A1B and S100BB are all related to outcome after severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)* 2008; 150(3): 221–7. <https://doi.org/10.1007/s00701-007-1489-2>
56. Goyal A, Failla MD, Niyonkuru C, Amin K, Fabio A, Berger RP, et al. S100b as a prognostic biomarker in outcome prediction for patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2013; 30(11): 946–57. <https://doi.org/10.1089/neu.2012.2579>
57. Rodríguez-Rodríguez A, Egea-Guerrero JJ, León-Justel A, et al. Role of S100B protein in urine and serum as an early predictor of mortality after severe traumatic brain injury in adults. *Clinica Chimica Acta* 2012; 414: 228–33. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.09.025>
58. Olivecrona M, Rodling-Wahlström M, Naredi S, Koskinen L-OD. S-100B and neuron specific enolase are poor outcome predictors in severe traumatic brain injury treated by an intracranial pressure targeted therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2009; 80(11): 1241–8. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.158196>
59. Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-specific enolase as a biomarker: biochemical and clinical aspects. *Adv Exp Med Biol* 2015; 867: 125–43. https://doi.org/10.1007/978-94-017-7215-0_9
60. Sahu S, Nag DS, Swain A, Samaddar DP. Biochemical changes in the injured brain. *World J Biol Chem* 2017; 8: 21. <https://doi.org/10.4331/wjbc.v8.i1.21>

61. 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 Pediatr* 2005; 103: 61–8. <https://doi.org/10.3171/ped.2005.103.1.0061>
62. Cheng F, Yuan Q, Yang J, Wang W, Liu H. The prognostic value of serum neuron-specific enolase in traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(9): e106680. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106680>
63. Kawata K, Liu CY, Merkel SF, Ramirez SH, Tierney RT, Langford D. Blood biomarkers for brain injury: What are we measuring? *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 68: 460–73. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.009>
64. Fink EL, Berger RP, Clark RSB, Watson RS, Angus DC, Richichi R, et al. Serum biomarkers of brain injury to classify outcome after pediatric cardiac arrest*. *Crit Care Med* 2014; 42(3): 664–74. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000435668.53188.80>
65. Borg K, Bonomo J, Jauch EC, Kupchak P, Stanton EB, Sawadsky B. Serum levels of biochemical markers of traumatic brain injury. *ISRN Emerg Med* 2012; 2012: Article ID 417313. <https://doi.org/10.5402/2012/417313>
66. Greene DN, Schmidt RL, Wilson AR, Freedman MS, Grenache DG. Cerebrospinal fluid myelin basic protein is frequently ordered but has little value: A test utilization study. *Am J Clin Pathol* 2012; 138: 262–72. <https://doi.org/10.1309/AJPCPCYCH96QYPHJM>
67. Ma M, Lindsell CJ, Rosenberry CM, Shaw GJ, Zemlan FP. Serum cleaved tau does not predict postconcussion syndrome after mild traumatic brain injury. *Am J Emerg Med* 2008; 26: 763–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2007.10.029>
68. Rubenstein R, Chang B, Yue JK, Chiu A, Winkler EA, Puccio AM, et al. Comparing plasma phospho tau, total tau, and phospho tau–total tau ratio as acute and chronic traumatic brain injury biomarkers. *JAMA Neurol* 2017; 74: 1063–72. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.0655>
69. Gardner RC, Rubenstein R, Wang KKW, Korley FK, Yue JK, Yuh EL, et al. Age-related differences in diagnostic accuracy of plasma glial fibrillary acidic protein and tau for identifying acute intracranial trauma on computed tomography: a TRACK-TBI study. *J Neurotrauma* 2018; 35(20): 2341–50. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.5694>
70. Mrozek S, Dumurgier J, Citerio G, Mebazaa A, Geeraerts T. Biomarkers and acute brain injuries: interest and limits. *Crit Care* 2014; 18(2): 220. <https://doi.org/10.1186/cc13841>

A. Šmigelskytė, M. Remenčiūtė, V. Ragaišis

BIOMARKERS OF TRAUMATIC BRAIN INJURY. LITERATURE REVIEW

Summary

Traumatic brain injury (TBI) is a structural injury of brain tissue or disruption of brain function due to an external force, which causes a decreased level of consciousness, loss of memory, alterations of mental state, and neurological deficits. Head computed tomography (CT) scan is a diagnostic modality of choice to evaluate patients for traumatic intracranial injuries. However, head CT scans are being overused in TBI patients. New biomarkers of TBI are being tested to avoid unnecessary head CT scans, diagnose TBI in a fast and efficient way, and determine its severity and prognosis. In the year of 2013, Scandinavian Neurotrauma Committee recommended S-100 for clinical use to predict intracranial injury on CT scans for suspected mild TBI. In the year of 2018, the US Food and Drug Administration approved a combination of GFAP and UCH-L1. Other biomarkers are also being tested for detecting TBI but they are not being used in medical practice yet.

Keywords: traumatic brain injury, computed tomography, biomarkers, ubiquitin C-terminal hydrolase-L1, glial fibrillary acidic protein, S-100 calcium-binding protein, neuron specific enolase, myelin basic protein, Tau protein.

Gauta:
2019 01 26

Priimta spaudai:
2019 02 16