

A KOPONYASÉRÜLÉSEK MEGÍTÉLÉSE SZÉRUM MARKEREK ALAPJÁN, KIVÁLTHATÓ-E A KÉPALKOTÓ VIZSGÁLAT



DR. TÓTH TAMÁS

JELENLÉGI RUTIN ELLÁTÁS KOPONYASÉRÜLÉS ESETÉN



- neurológiai vizsgálat – GCS
- koponya CT
 - mild
 - moderate
 - sever
- CT: kiváló szenzitivitás és specificitás, de:
 - drága
 - nagy sugárterhelés
 - USA: évente 20 millió koponya CT !

MIVEL LEHET KIVÁLTANI A KOPONYA CT-T?



- USA: vérvizsgálat, gyorsesztek
- USA: hadsereg
- USA: sportok
- biomarkerek vizsgálata:
- CT elhagyásának jogi következményei lehetnek
- emiatt komoly studyk
- iszonyat pénz

MINEK FELELJEN MEG A JÓ BIOMARKER?



- egyszerű mintavétel
- gyors eredmény
- olcsó
- biztosan jelezze, ha **nem** szükséges CT ! - jogi következmények
 - magas NPV (negative predictive value)
 - magas szenzitivitás

HOGYAN HASZNÁLNAUNK A BIOMARKEREKET?

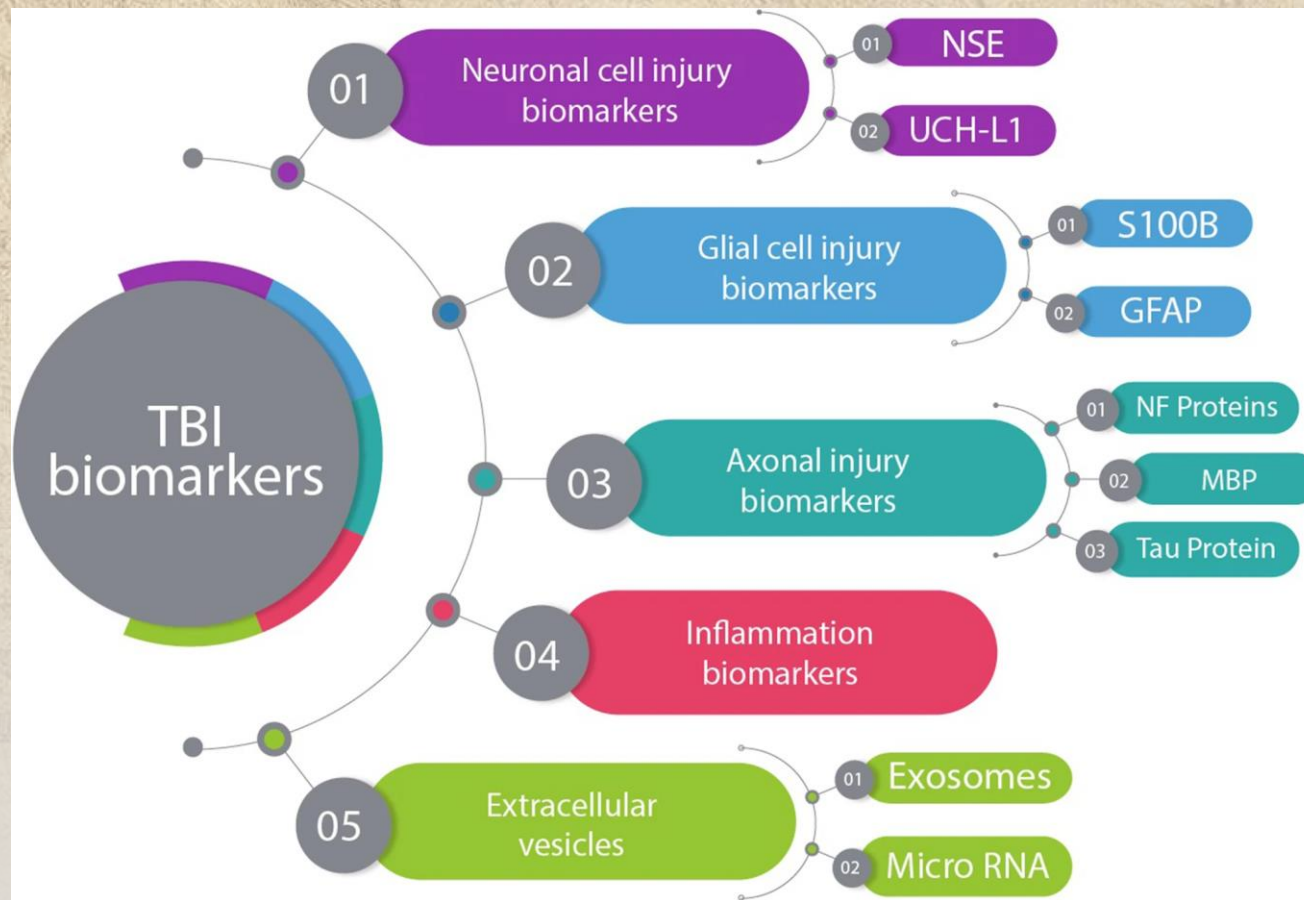


- Legideálisabb esetben:
- beteg SBO-ra érkezik, mert elesett, megütötte magát, talán a fejét is
- gyors vérvizsgálat
- eredmény alapján könnyen eldönthető, hogy szükséges-e koponya CT vagy nem

Konklúzió: súlyos vagy egyértelmű koponyasérülésnél a biomarkereknek nincs szerepe!

Vagy mégis???

TBI BIOMARKEREK FELOSZTÁSA





GFAP: Glial Fibrillary Acidic Protein

- astrocytákban termelődő fehérje
- a szinapszisok kialakulásában játszik döntő szerepet
- ezért idegsejtek károsodása esetén, megnő a termelése
- megnő a koncentrációja necrosis vagy trauma esetén
 - TBI összes formájában

UCH-L1: S100 Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase isozyme L1



- idegsejtek cytoplazmájában termelődő enzim
- feladata a hibásan termelődő fehérjék eltávolítása a sejtől – repair funkció
- károsodás esetén részt vesz az idegsejtek cseréjében és a másodlagos sérülések megelőzésében
- megnő a koncentrációja
 - moderate és severe TBI esetén
- TBI miatti kamra drainből nyert liquorban is megnő a koncentrációja



S100B: Calcium-binding protein B

- az astrocyták cytoplazmájában és a sejtmagban is termelődik
- a sejt kalcium tartalmának szabályozásában vesz részt, valamint neuroprotektív kémiai folyamatokban
- glukóz szint csökkenés esetén jelentősen nő a koncentrációja, hogy megállítsa a mitokondriális leállást, ezáltal a sejthalált
- feltehetőleg ezek miatt nő a koncentrációja:
 - TBI esetén, de egyéb sérüléseknél is



NSE: Neuron specific enolase

- az idegsejtek cytoplazmájában termelődik glycolysis során
- a homeostasisban vesz rész
- termelődése jelentősen nő a neuron sérülése esetén, a homeostasis szabályozásának céljából
- TBI és polytrauma esetén is emelkedett a koncentrációja

STUDY 2016-2017 USA MINNEAPOLIS, 258 BETEG



- GFAP, S100B és UCH-LI szintet is vizsgáltak TBI után: 0-8 óra és 12-32 óra
- koponya CT minden esetben
- Összeségében mind a 3 marker emelkedett pozitív CT esetén
- a GFAP prognosztizált a legpontosabban
- UCH LI későbbi szintje megbízhatatlan volt
- S100B mind a két mérésnél pontatlanul jelezte a pozitív CT-t
- a study több nehézségbe ütközött:
 - a kezelés meghosszabbodása miatti elégedetlenség
 - sikertelen vérvételek, második vérvétel

ALERT-TBI STUDY 2012-2014, USA ÉS EURÓPA TÖBB CENTRUM, 1959 BETEG



- GFAP és UCH-LI szintet is vizsgáltak TBI után, GCS 9-15

- 0-12 óra, kombinált teszt

- koponya CT minden esetben

- Eredmény:

- 97%-os szenzitivitás
- 99% NPV (negative predictive value)

- a szerzők szerint: enyhe-közepes kopnyasérülések esetén több mint 30%-al lehetne csökkenteni az elvégzendő CT-k számát!

KRITIKÁK

- a cikk megjelenése és a biomarkerek engedélyeztetése és piaci megjelenése majdnem teljesen egybeesett
- a kombinált vizsgálat kérdéses (GFAP magában is jó)
- hogyan állapítható meg a markerek határértéke?

- a study eredményeit elmosta a gyanú, miszerint piaci célokból született

META-ANALYSIS 2021, DUBLIN, 38 STUDY

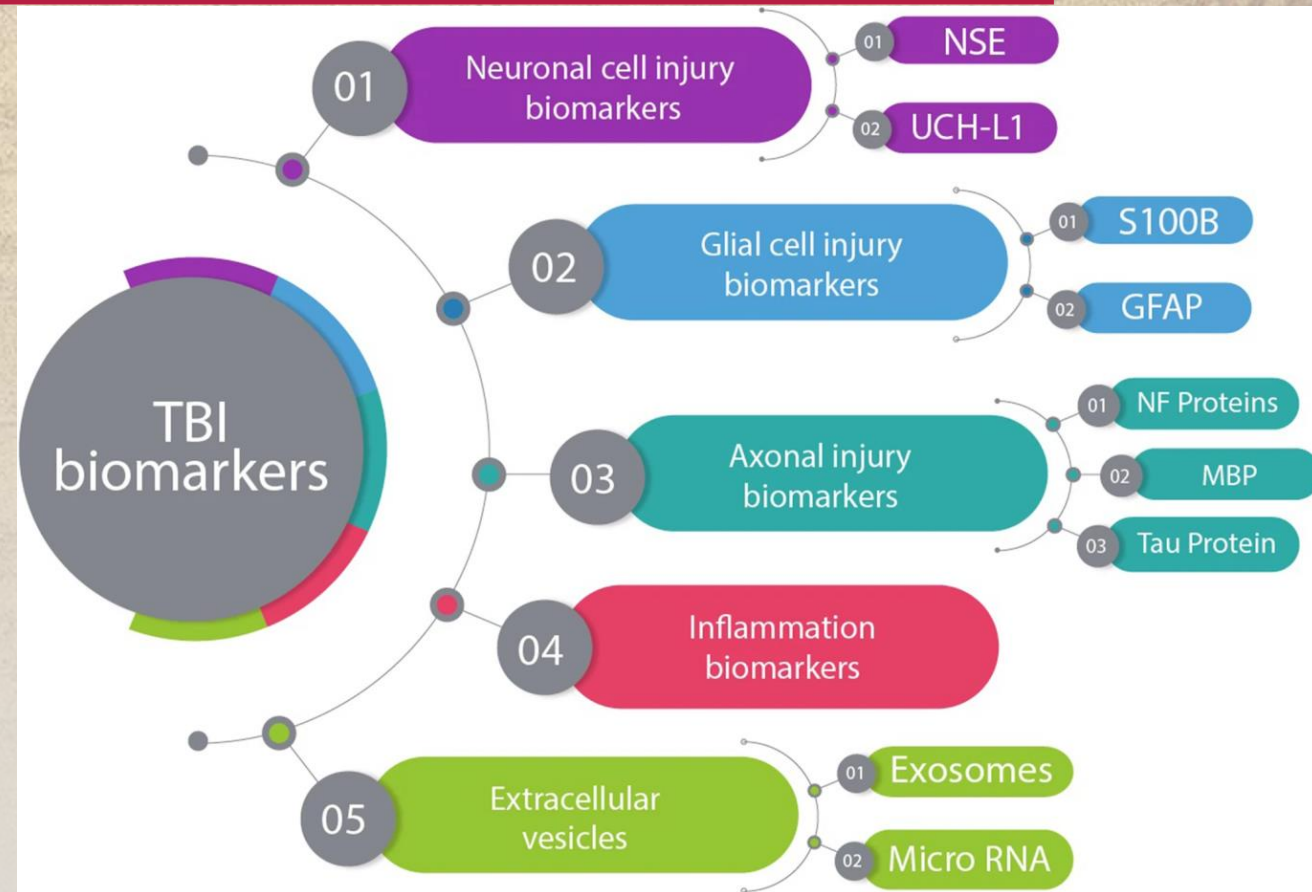


- GFAP, S100B, UCH-LI és NSE szintet vizsgáló studykat elemezték
- mild TBI studyk, főleg S100B
- koponya CT minden esetben
- Konklúziók:
 - 6 órán belüli S100B vizsgálat mild-TBI esetén kiválóan jelezte előre a CT eredményt
 - a többi marker esetén nem egyértelműek az eredmények

LITERATURE REVIEW OF TBI BIOMARKERS, 2022, EGYIPTOM



- a konvencionális biomarkereknek számos korlátja van
- mi-RNA vizsgálatok sokkal ígéretesebbek
- miRNA szintek a szérumban és liquorban is érzékenyen emelkednek
- az exosomák és miRNA-k kimutatása könnyebb
- sajnos a miRNA nagy egyéni variabilitást mutat



CENTER-TBI STUDY ÉS TRACK-TBI STUDY BIOMARKEREKRE VONATKOZÓ EREDMÉNYEI



- CENTER: 2283 beteg, GOSE score
 - GFAP, S100B, UCH-L1, NSE, NFL, Tau
 - kombinált 6x biomarker értékes prognosztikai faktor koponyasérülés utáni funkcionális kimenetelre
- TRACK: 1969 beteg, GOSE score
 - GFAP, UCH-L1
 - a kedvezőtlen kimenetelt helyesen jelezték moderate és severe TBI után
 - mild TBI kimenetelére nem kaptak megbízható eredményt
- Összeségében: hasznosak lehetnek ezek a biomarkerek koponyasérülés után nem sokkal prognózist megfogalmazni a betegnek vagy családjának

TBI BIOMARKEREK HELYZETE JOGI SZEMPONTBÓL 2023, USA



- USA hadsereg-egészségügyi innovációk és fejlődés
- severe TBI túlélés:
 - XX. század előtt (polgárháború): 0 – nagyon alacsony
 - I.VH: 35%
 - II.VH: nincs javulás, rehabilitáció nincs
 - Kóreai Háború: kötelező sisak, mobil sebészet
 - Vietnámi Háború túlélői között csak 14% szenvedett koponyasérülést
 - Öböl Háborúban a leggyakoribb a súlyos koponyasérülés, túlélés nő, de rokkantság is
- következmény: a neuropathologia, a képalkotás és a vér-biomarkerek iránti érdeklődés nő
- elvárások is nőnek! – civilek, sajtó, politikusok


TBI BIOMARKEREK HELYZETE JOGI SZEMPONTBÓL 2023, USA



- elmúlt 20 évben mTBI miatti perek száma: háromszorosára nőtt!
 - a perek kihívást jelentettek minden résztvevőnek, ez tovább fokozza az elvárásokat
 - sok esetben post-commotios (szubjektív) tüneteket kellett értékelni
 - más betegség okozta a tüneteket?
 - haszonszerzés céljából említett tünetek?
 - a diagnosztikai eszközök elég érzékenyek a differenciál diagnózishoz?
 -
- A large red arrow pointing downwards is centered on the slide, indicating a logical flow or consequence from the preceding points.
- megbízható biomarkerek szükségessége

TBI BIOMARKEREK HELYZETE 2024



- paradigma váltás a koponyasérülések megítélésben
 - a jelenlegi diagnosztikus, prognosztikai és egyéb eszközeink ineffektívek
 - ezáltal a sérültek és az őket ellátók jogi helyzete kérdéses
 - a biomarkerek sajnos még nem bizonyítottan hatásosak eléggé
 - sem a klinikai felhasználásban, sem a jogi megítélésben
 - még a tudományos bizonyítékok jogi elfogadásában is vita van
- 
- a jövő feladata olyan biomarkerek használata, amelyek segítik egyrészt a klinikai ellátást, másrészt a jogi helyzetek tisztázását

KIVÁLTHATÓ-E A KÉPALKOTÓ VIZSGÁLAT ?



JELENLLEG NEM.

