

## 외상성 뇌손상 환자에 있어서 S100 $\beta$ 의 혈중 농도와 뇌손상의 정도 및 예후의 관계

연세대학교 원주의과대학 응급의학과, 진단검사의학과\*

김오현 · 이강현 · 윤갑준\* · 박경혜 · 장용수 · 김 현 · 황성오

— Abstract —

### Relation between Serum S100 $\beta$ and Severity and Prognosis in Traumatic Brain Injury

Oh Hyun Kim, M.D., Kang Hyun Lee, M.D., Kap Jun Yoon, M.D.\*, Kyung Hye Park, M.D.,  
Yong Su Jang, M.D., Hyun Kim, M.D., Sung Oh Hwang, M.D.

*Department of Emergency Medicine, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju, Korea*  
*Department of Laboratory Medicine, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju, Korea\**

**Purpose:** S100 $\beta$ , a marker of traumatic brain injury (TBI), has been increasingly focused upon during recent years. S100 $\beta$ , is easily measured not only in cerebrospinal fluid (CSF) but also in serum. After TBI, serum S100 $\beta$ , has been found to be increased at an early stage. The purpose of this study was to evaluate the clinical correlations between serum S100 $\beta$ , and neurologic outcome, and severity in traumatic brain injury.

**Methods:** From August 2006 to October 2006, we made a protocol and studied prospectively 42 patients who visited the emergency room with TBI. Venous blood samples for S100 $\beta$ , protein were taken within six hours after TBI and vital signs, as well as the Glasgow Coma Scale (GCS), were recorded. The final diagnosis and the severity were evaluated using the Abbreviated Injury Score (AIS), and the prognosis of the patients was evaluated using the Glasgow Outcome Score (GOS).

**Results:** Thirty-eight patients showed a favorable prognosis (discharge, recovery, transfer), and four showed an unfavorable prognosis. Serum S100 $\beta$ , was higher in patients with an unfavorable prognosis than in patients with a favorable prognosis, and a significant difference existed between the two groups ( $0.74 \pm 1.50 \mu\text{g/L}$  vs  $7.62 \pm 6.53 \mu\text{g/L}$   $P=0.002$ ). A negative correlation existed between serum S100 $\beta$ , and the Revised Traumatic Score ( $R^2=-0.34$ ,  $P=0.03$ ), and a positive correlation existed between serum S100 $\beta$ , and the Injury Severity Score ( $R^2=0.33$ ,  $P=0.03$ ). Furthermore, the correlations between serum S100 $\beta$ , and the initial GCS and the GCS 24 hours after admission to the ER were negative ( $R^2=-0.62$ ,  $P<0.001$ ;  $R^2=-0.47$ ,  $P=0.005$ ). Regarding the GOS, the mean serum concentration of S100 $\beta$ , was  $7.62 \mu\text{g/L}$  ( $SD=\pm 6.53$ ) in the expired patients,  $1.15 \mu\text{g/L}$  in the mildly disable patient, and  $0.727 \mu\text{g/L}$  ( $SD=\pm 0.73$ ) in the recovered patients. These differences are statistically significant ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** In traumatic brain injury, a higher level of serum concentration of S100 $\beta$ , has a poor prognosis for neurologic outcome. (J Korean Soc Traumatol 2007;20:138-143)

**Key Words:** S100beta protein, Traumatic brain injury, Serum marker

\* Address for Correspondence : **Kang Hyun Lee, M.D.**

Department of Emergency Medicine Wonju College of Medicine, Yonsei University

162 Ilsan-dong, Wonju-si, Gangwon-do, 220-701 Korea

Tel : 82-33-741-1612, Fax : 82-33-742-3030, E-mail : ed119@yonsei.ac.kr

접수일: 2007년 11월 23일, 심사일: 2007년 12월 3일, 수정일: 2007년 12월 12일, 승인일: 2007년 12월 20일

## 1. 서 론

외상은 45세 이하의 환자에서 가장 큰 사망의 원인이다. 이중 두부 손상은 외상 사망의 50%이상 차지한다.(1) 이러한 외상성 뇌손상 환자에 있어서 뇌전산화 단층촬영은 진단과 예후를 예측하는데 있어 매우 유용하지만, 경제적인 측면에 있어서 자주 이용할 수 없는 단점이 있다. 이에 따라 최근 뇌손상의 정도나 예후를 예측하기 위한 생화학적 표지자에 대한 연구가 지속적으로 되어 왔다.

이전의 연구에서는 뇌손상에 대한 표지자들의 혈중농도를 예후가 서로 다른 집단사이에서 비교하였을 때, 의미있는 차이가 없었다.(2,3) 또한 최근 수년동안 뇌손상의 표지자로서 Nueron specific enolase가 연구되어 왔지만 예후에 따른 혈중농도는 차이가 없었다.(4) 최근 S100 $\beta$ 는 Ca<sup>++</sup>-binding protein(10~12KDa)으로 정상 세포와 신경접 세포에서 발견되며 뇌손상의 표지자로 알려져 있다.(5,6) 뇌병변이 없는 정상인에서 S100 $\beta$ 는 뇌척수액과 혈청에서 매우 낮은 양으로 존재하며, S100 $\beta$ 의 증가는 다양한 신경병리학 적 상태에서 뿐만 아니라 외상후 신경독성시 나타나며 칼슘을 상승조절한다.(7,8) S100 $\beta$ 의 장점은 척수액에서 뿐만 아니라 혈청에서도 발견되어 쉽게 측정 가능하다는 것이다.(9,10) 또한 S100 $\beta$ 의 생물학적 반감기는 2시간이며 원심 분리 하지 않고 즉시 냉동하면 용혈에 영향을 받지 않아 보관이 용이하다.(11) 그러나 S100 $\beta$ 는 심정지후의 뇌허혈 상태, 저체온성 순환 정지, 중풍, 심폐 체외 순환 수술에서도 증가하는 것으로 보고되고 있다.(8,12,13) 그리고 모든 종류의 뇌손상에서 증가하지만, 두부 손상없이 지방, 근육, 골수등의 손상과 출혈성 저혈압에서도 일부 증가 한다.(14,15) 이러한 S100 $\beta$ 의 연구에도 불구하고 S100 $\beta$ 가 뇌 손상의 정도의 정도와 예후에 대한 보고는 부족하다.

따라서 본 연구에서는 외상성 두부 손상 환자에서 외상 후 초기에 S100 $\beta$  혈중 농도의 증가가 환자의 초기 예후 측정 인자로 사용할 수 있는지 알아보려고 한다

## II. 대상과 방법

### 1. 대상

2006년 8월부터 10월까지 원주기독병원 응급실에 내원한 외상성 뇌손상 환자를 전향적으로 연구하였으며 18세 이상을 대상으로 하였다. 두부 외상후 6시간 이내에 본원 응급실에 내원하여 뇌전산화 단층촬영술을 시행한 환자를 대상으로 하였으며, 그 중 심폐소생술을 받은 환자, 기존의 신부전, 간경화, 심부전 및 만성폐쇄성폐질환이 있는 환자는 제외하였다.

## 2. 방법

### 1) 연구 방법

외상 후 6시간 이내에 본원 응급실에 내원한 환자를 대상으로 내원시 S100 $\beta$  농도를 측정하였고 즉시 원심분리하거나 섭씨 -72도에 냉동보관후 Elecsys 1010/2010(Roche®, Switzerland)을 사용하여 전기적 화학발광 방법으로 분석하였다. 또한 내원시 환자의 수축기 혈압, 이완기 혈압, 맥박, 체온 및 채혈검사결과를 기록하였다. 내원후 응급실에서 뇌전산화 단층촬영술을 시행하였으며 시행한 뇌전산화 단층영상은 Marshall의 Brain CT Classification을 사용하여 분류하였다(미만성 뇌손상 2단계: 0~0.5 cm사이의 정중선 변위와 정상 수조 그리고/혹은 25 mL이상의 국소 병변 없음; 미만성 뇌손상 3단계: 뇌부종, 수조 압박 혹은 소실, 0~0.5 cm사이의 정중선 변위, 25 mL이상의 국소 병변 없음; Evacuated mass lesion: 수술적으로 제거된 병변; 미만성 뇌손상 4단계: 뇌부종, 0.5 cm이상의 정중선 변위, 25 mL이상의 국소병변 없음; Non-evacuated mass lesion: 25 mL이상의 병변, 수술적으로 제거하지 않음).(25)

각 환자의 내원 당시와 내원 24시간 이후의 Glasgow Coma Scale (GCS)를 측정하였으며, 환자의 최종 진단명 및 외상의 정도는 Injury Severity Score (ISS), Revised Trauma Score (RTS)로 정하였다. 또한, 외상성 뇌손상 3개월후의 Glasgow Outcome Scale (GOS)을 환자의 최종 예후로 정의 하였으며 이를 토대로 최초 측정된 S100 $\beta$ 와의 연관성을 분석하였다.

### 2) 자료의 분석

자료의 통계학적 분석은 SPSS 13.0 for Windows program을 이용하였으며, S100 $\beta$ 과 초기 GCS, 내원24시간후 GCS, ISS 및 RTS와의 연관성을 알아보기 위해 Pearson correlation을 사용하였다. S100 $\beta$ 과 GOS의 연관성을 알아보기 위해 ANOVA test를 사용하였으며, 최종 예후와의 연관성을 알기위해 Mann-Whitney U-test, Independent T-test를 사용하였다. 유의 수준은 0.05 미만을 통계적으로 의미 있는 것으로 정의하였다.

## III. 결 과

### 1. 대상 환자의 일반적 특성

본 연구에 포함된 환자는 모두 42명이었고, 연령은 19세 부터 77세까지로 평균연령은 48.2±15.3세였다. 그 중 남자는 28명, 여자는 14명이었다. 외상 기전은 전체적으로 운전 자 사고가 12명, 낙상이 10명, 추락이 8명, 동승자 사고가 4

**Table 1.** Patient characteristics

	TBI* patients. (n=42)
Injury mechanism	n(%)
Pedestrian	1( 2.3)
Driver	12(27.3)
Passenger	4( 9.1)
Motorcycle	2( 4.5)
Falls	8(18.2)
Assault	2( 4.5)
Slip down	10(22.7)
Etc	3( 6.8)
Systolic BP (mmHg)	128.3 ± 31.3
Diastolic BP (mmHg)	73.2 ± 18.1
Pulse	81.7 ± 14.0
Respiration	19.6 ± 3.8

\* TBI = traumatic brain injury

명, 오토바이 사고가 2명, 폭행 2명, 보행자 사고 1명 및 기타 3명이었다(Table 1). 평균 수축기 혈압은 128.3±31.3 mmHg였고 평균 이완기 혈압은 73.2±18.1 mmHg였다. 평균 맥박은 81.7±14.0 회/분이었으며 평균 호흡수는 19.6±3.8 회/분이었다. 음주상태에 있던 환자는 총 4명이었다 (Table 1).

2. S100β와 GCS, ISS 및 RTS의 연관성

내원 초기 GCS, 내원 24시간후의 GCS와 S100β는 다소 높은 정도의 음의 상관 관계를 갖고 있으며 차이가 있었다( $R^2 = -0.618, P = 0.00$  ;  $R^2 = -0.470, P = 0.005$ ) (Fig. 1, 2). RTS는 S100β와 음의 상관성( $R^2 = -0.335, P = 0.03$ )을 ISS와 S100β는 양의 상관성( $R^2 = 0.328, P = 0.034$ )이 있었다(Fig. 3, 4).

3. Marshall Classification 및 혈종의 종류에 따른 S100β의 평균치와 최종 예후

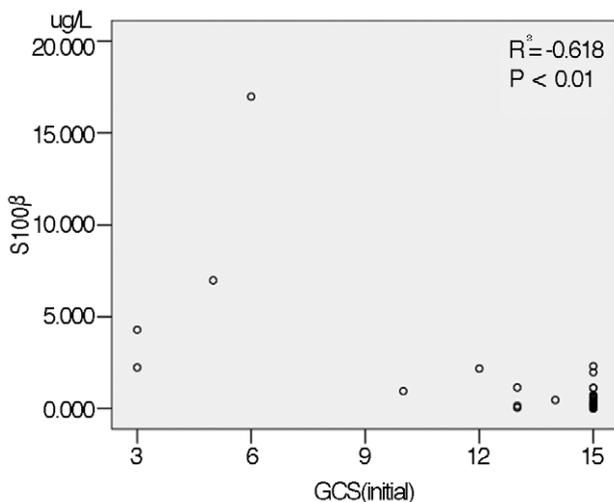
**Table 2.** Median serum S100β level and prognosis for the different categories of the Marshall Classification and the different types of hematoma

Marshall classification	N	S100β (ug/L)	favorable prognosis	unfavorable prognosis
Diffuse injury II	3	0.50*	3	0
Diffuse injury III	3	0.37*	3	0
non-evacuated mass	3	8.73*	0	3
T-ICH†	1	2.24*	0	1
T-SAH‡	3	0.35*	3	0

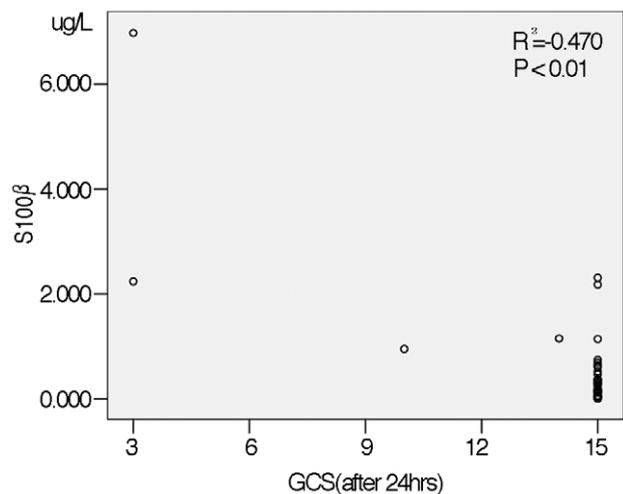
\*  $P = 0.057$  by Kruskal-Wallis Test

T-ICH†: traumatic intracerebral hemorrhage

T-SAH‡: traumatic subarachnoid hemorrhage



**Fig. 1.** Correlation of S100β level by GCS. (initial)



**Fig. 2.** Correlation of S100β level by GCS. (after 24 hrs)

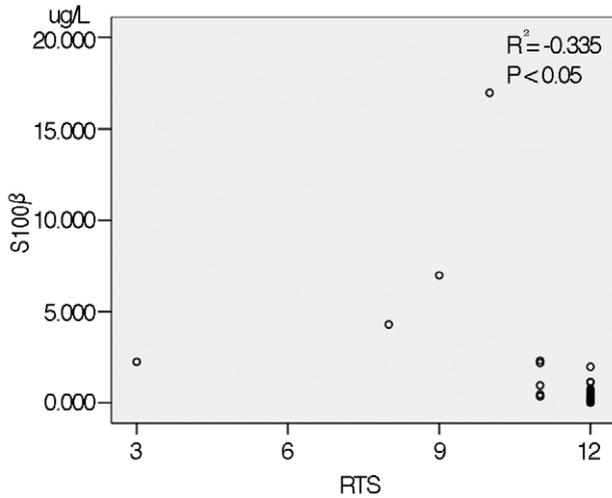


Fig. 3. Correlation of S100 $\beta$  level by RTS. (revised trauma score)

미만성 뇌손상 2단계, 미만성 뇌손상 3단계로 분류된 환자는 각각 3명씩 모두 양호한 예후를 보였으며 S100 $\beta$ 의 값은 각각 0.50 ug/L, 0.37 ug/L이었다. 반면에 non-evacuated mass로 분류된 3명의 환자는 불량한 예후를 보이며 S100 $\beta$ 도 8.73 ug/L으로 더 높은 수치를 나타내었다. 국소 종괴성 병변을 가진 환자들 중에서 뇌실질내출혈이 1명, 그리고 지주막하출혈은 3명 있었다. 불량한 예후를 가진 뇌실질내 출혈에서 S100 $\beta$ 은 2.24 ug/L로 양호한 예후의 지주막하출혈 환자의 평균치 0.35 ug/L보다 더 높은 측정값을 보였다. 그러나 Marshall Classification 및 혈종의 종류에 따른 S100 $\beta$ 의 평균값은 유의한 차이가 없었다( $p=0.057$ ).

#### 4. S100 $\beta$ 와 최종 예후 및 GOS와의 연관성

환자의 최종 결과상 양호한 예후로 정의한 귀가, 완쾌 및 후송한 경우는 38례에서 있었고 불량한 예후로 정의한 가망 없는 퇴원, 식물인간상태, 사망한 경우는 4례에서 있었다. 불량한 예후의 환자에서 S100 $\beta$  농도가 양호한 환자에서 보다 높았으며 유의한 차이가 있었다( $0.744 \pm 1.50$  ug/L vs  $7.63 \pm 6.53$  ug/L  $P=0.002$ ). 또한 3개월후의 GOS에 따른 S100 $\beta$ 농도는 사망집단에서(4례)  $7.622 \pm 6.53$  ug/L, 경중 휴유 장애 집단에서(1례) 1.15 ug/L, 회복집단에서(37례)  $0.727 \pm 0.73$  ug/L로 각 군별 차이가 있었다( $p<0.001$ ).

## IV. 고 찰

뇌손상의 진단을 위하여 뇌전산화 단층촬영술과 같은 영상학적 진단기기는 항상 이용할 수 없고 비교적 높은 양의 방사선량으로 인해 어린 환자들에게 있어 해로울 수

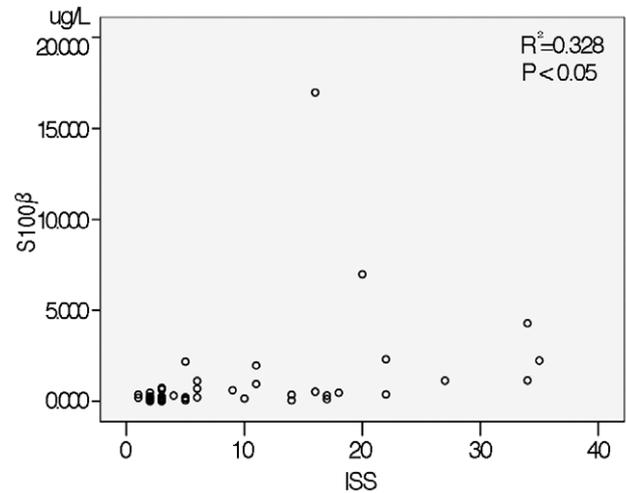


Fig. 4. Correlation of S100 $\beta$  level by ISS. (injury severity score)

있다.(16) 이에 따라, 뇌손상의 진단을 위하여 뇌 손상에 특이적인 특이 표지자를 연구하기 위해 여러 생화학적 물질들이 연구되어 왔다. adenylate kinase, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, creatine kinase와 같은 물질들은 중증 뇌손상의 진단과 치료에 특이성 있는 유용한 정보를 준다는 것을 입증하는데 실패하였다.(17,18) 그러나, 최근 수년간 S100 $\beta$ 이 악성 흑색종 세포뿐만 아니라 뇌손상에 대해서도 특이도가 높은 것으로 알려지면서 많은 연구가 이루어지고 있다.(19,20) 또한, S100 $\beta$ 은 정상인에서 뇌척수액과 혈중에서 매우 낮은 농도로 있으나 외상성 뇌손상 환자에서 뇌척수액에서뿐만 아니라 혈관뇌장벽이 열리면서 혈중에서도 증가하며 예후와 중증도를 반영한다.(9,27) 본 연구에서도 외상성 뇌손상 환자에서 혈중 S100 $\beta$ 을 검출하여 예후와 상관성을 분석하였다.

본 연구에서 내원 초기 GCS, 내원 24시간 후의 GCS와 S100 $\beta$ 는 다소 높은 정도의 음의 상관관계가 있으며 유의한 차이가 있었다. Fig. 2에서 내원 24시간 후 GCS가 3점 일때 S100 $\beta$  농도가 6.98 ug/L으로 매우 높게 증가된 환자를 볼 수 있는데, 이는 환자의 뇌손상의 정도가 높았기 때문으로 생각된다. 이 환자의 뇌전산화 단층촬영소견은 경뇌막하혈종, 경뇌막하혈종, 뇌실질내출혈, 지주막하출혈 그리고 함몰머리골절이 있었다. S100 $\beta$ 와 RTS는 음의 상관성을 ISS는 양의 상관성을 보였으며, Fig. 4에서도 ISS 16에서 S100 $\beta$  농도가 16.98 ug/L로 매우 증가되어 있고, 이 또한 경뇌막하혈종, 뇌실질내 출혈, 지주막하 출혈 그리고 두개골 골절등으로 뇌손상의 중증도가 매우 높은 것을 알 수 있다.

이번 연구에서 Marshall classification의 분류 또는 국소 종괴성 병변의 종류에 따라 S100 $\beta$ 의 혈중 농도를 비교하였을 때, 유의한 차이는 없었다. 그러나 Marshall classifica-

tion 각각의 카테고리 안에서 S100 $\beta$ 의 혈중 농도를 비교하였을 때, 불량한 예후를 가진 집단이 S100 $\beta$ 의 혈중농도가 높은 경향을 보였다. 이러한 경향은 Raabe A.와 Grolms C. 등(11)의 연구에서도 Marshall classification상 같은 카테고리 안에서 비교할 경우 불량한 예후를 가진 집단에서 S100 $\beta$ 의 혈중 농도가 유의하게 높아 비슷한 결과를 보였다. 이번 연구에서도 뇌전산화 단층촬영 결과상 뇌출혈을 보이는 표본의 수가 많았다면 유의한 결과를 얻을 수 있었을 것이다. 또한, non-evacuated mass에서 미만성 뇌손상 2단계와 3단계보다 S100 $\beta$  농도가 더 높은 경향을 보이며 이는 Pelinka LE.와 Kroepfl A. 등(26)의 연구에서의 결과와도 일치한다. 이는 S100 $\beta$ 의 농도가 뇌손상의 중증도와도 큰 연관성이 있음을 의미한다. 미만성 뇌손상 2단계의 환자 1례에서 S100 $\beta$ 의 농도가 4.29 ug/L로 높은 경우가 있었으며, 이는 혈홍, 혈복강으로 인한 출혈성 쇼크 상태 때문인 것으로 생각된다.

Dong-Ri LI와 Bao-Li zhu 등(21)의 연구에서 두부 손상으로 사망한 사체의 S100 $\beta$ 혈중농도는 뇌손상의 정도와 생존 시간사이에 밀접한 관련성이 있었다. 이러한 관련성은 본 연구에서도 관찰된다. 이번 연구에서는 예후가 불량할 수록 GOS상에서 사망 집단에서 S100 $\beta$  혈중 농도가 증가하였으며 유의한 차이가 있었다. Pleines UE.와 Morganti-Kossmann MC. 등(9)의 연구에서도 NSE (neuronal specific enolase)와 GOS사이에 선형 회귀 분석을 시행하였을 때, 임상적 결과를 예측하지 못하는 반면에, S100 $\beta$  혈중 농도는 예후를 예측하는데 있어서 의미가 있었다. Pelinka LE.와 Toegel E. 등(22)의 연구에서 S100 $\beta$ 의 혈중 농도가 외상성 뇌손상 환자의 예후를 잘 예측하는 것으로 밝혀졌으나, 다발성 외상이 동반된 경우는 예외였다. 본 연구에서는 뇌출혈이 있으면서 다발성 외상이 동반된 경우가 3례에서 있었으며, ISS가 22점 이하인 경우에 비해, 35점인 경우 S100 $\beta$ 의 혈중 농도가 높은 경향을 보였다. Raabe A.와 Seifert V. 등(11,23)의 연구에서는 주요한 원발성 뇌손상에 대한 표지자로서 S100 $\beta$ 가 불량한 예후를 예측할 수 있을 뿐만 아니라 96%의 높은 특이도를 갖는 것으로 보고하였으며, 다른 연구에서도 퇴원시 불량한 예후를 갖는 환자들에게서 S100B가 유의하게 높은 것을 발견하였다.(24)

S100 $\beta$ 는 뇌척수액에서 추출할 필요 없이 동맥혈과 정맥혈에서 채혈가능하다. 또한 즉시 원심 분리할 필요 없이 채혈한 표본을 냉동 보관후 분석할 수 있으며 분석하는 방법도 어렵지 않아 검사가 용이한 장점이 있다. 본 연구에서 S100 $\beta$ 는 외상성 뇌손상환자에서 신경학적 예후가 좋지 않는 환자에서 농도가 증가하였다. 이러한 결과는 혈중 S100 $\beta$ 이 외상성 뇌손상 환자에서 예후를 예측할 수 있는 표지자로서 사용될 수 있는 가능성을 시사한다.

본 연구에서 외상성 뇌손상으로 내원후 GCS 15점이면

서 뇌전산화 단층영상에서 뇌출혈이 없는 경우 S100 $\beta$ 의 최소값은 0.005 ug/L, 최대값은 2.310 ug/L이었다. S100 $\beta$ 이 최대값을 갖은 환자의 경우 좌측 혈홍으로 인한 출혈성 쇼크 상태가 동반되어 있었다. GCS 15점이면서 어떠한 종류의 뇌출혈이라도 있는 경우 최소값은 0.118 ug/L, 최대값은 0.552 ug/L이었다. 따라서 S100 $\beta$ 의 혈중 농도가 최소 0.118 ug/L보다 적을 때, 뇌출혈이 소견이 없다고 생각할 수 있다. Biberthaler P.와 Linsenmeier U.등(29)의 연구에서는 뇌출혈 소견이 있는 경우, 결정점을 0.1 ug/L으로 정하였을 때 99%의 민감도와 30%의 특이도를 보였다. 뇌출혈 소견이 있는 경우에 S100 $\beta$ 의 혈중농도가 뇌출혈이 없는 경우보다 낮은 농도를 보이는 이유는 혈중 S100 $\beta$ 의 농도가 뇌척수액의 S100 $\beta$ 농도를 정확히 반영하지 못하고, 뇌혈관장벽의 투과성, 뇌혈류량, 다른 장기에서의 격리등의 다른 요인들에 의해 영향을 받기 때문이다.(28)

이 연구의 제한점은 전체 대상 중에서 중증 뇌손상을 포함하는 환자의 수가 적은 것이다. 이에 따라 Marshall classification상 각각의 카테고리 안에서, S100 $\beta$ 이 실제로 외상성 뇌손상 환자의 예후를 반영할 수 있는지 알기 위해서는, 더 많은 표본수를 가진 연구가 필요하리라 사료된다.

## V. 결 론

본 연구에서 S100 $\beta$ 의 혈중농도와 GOS사이에 상관관계가 있어, 외상성 뇌손상환자에서 S100 $\beta$ 의 농도가 높을수록 신경학적 예후가 좋지 않았다. 이러한 결과는 혈중 S100 $\beta$ 이 외상성 뇌손상 환자의 예후에 대해 중요한 임상적 정보를 줄 수 있다는 사실을 시사한다.

## REFERENCES

- 1) Jennett B. Epidemiology of head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;60:362-9.
- 2) Johnsson P. Markers of cerebral ischemia after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 1996;10:120-6.
- 3) Yamazaki Y, Yada K, Morii S, Kitahara T, Ohwada T. Diagnostic significance of serum neuron specific enolase and myelin basic protein assay in patients with acute head injury. Surg Neurol 1995;43:267-70.
- 4) Raabe A, Grolms C, Seifert V. Serum markers of brain damage and outcome prediction in patients after severe head injury. Br J Neurosurg 1999;13:56-9.
- 5) Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family: history, function, and expression. Brain Res Bull 1995;37:417-29.
- 6) Isobe T, Takahashi K, Okuyama T. S100 $\alpha$ 0(alpha alpha) protein is present in neurons of the central and peripheral nervous system. J Neurochem 1984;43:1494-6.
- 7) Marangos, PK, Schmechel, DE. Neuron specific enolase,

- a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Annu Rev Neurosci* 1987;10:269-95.
- 8) Johnsson P, Lundqvist C, Lindagren A, Ferencz I, Alling C, Stahl E. Cerebral complications after cardiac surgery assessed by S100 and NSE levels in blood. *Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;9:694-9.
  - 9) Pleines UE, Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Joller H, Trentz O, Kossmann T. S100B reflects the extent of injury and outcome, whereas neuronal specific enolase is a better indicator of neuroinflammation in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2001;18:491-8.
  - 10) Pelinka L, Bahrami S, Szalay L, Umar F, Redl H. Hemorrhagic shock induces an S100 $\beta$  increase associated with shock severity. *Shock* 2003;19:422-6.
  - 11) Raabe A, Grolms C, Keller J, Dohnert. Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury. *Acta Neurochir* 1998;140:787-92.
  - 12) Persson L, Hardemark HG, Gustafsson J, Rundstrom G, Mendel-Hartvig I, Esscher T. S100 protein and neuron specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 1987;18:911-8.
  - 13) Astudillo R, van der Linden J, Radegran K, Hansson LO, Aberg B. Elevated serum levels of S100 after deep hypothermic arrest correlate with duration of circulatory arrest. *Eur Cardiothorac Surg* 1996;10:1107-13.
  - 14) Savola O, Pyhtinen J, Leino TK, Siitonen S, Niemela O, Hillbom M. Effects of head and extracranial injuries on serum protein S100B level in trauma patients. *J Trauma* 2004;45:1229-34.
  - 15) Anderson RE, Hansson LO, Nilsson O, Djilai-Merzong R, Settergren G. High serum S100B levels for trauma patients without head injuries. *Neurosurgery* 2001;48:1255-60.
  - 16) Hall P, Adami H, Trichopoulos D, Pedersen NL, Ekblom A, Inqvar M, et al. Effect of low doses of ionizing radiation in infancy on cognitive function in adulthood. *MBJ* 2004;328:277-80.
  - 17) Johnsson P. markers of cerebral ischemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996;10:120-6.
  - 18) Vollmer DG. Prognosis nad outcome of severe head injury. *Williams & Wilkins, Baltimore, 1993;pp553-81.*
  - 19) Guo HB, Stoffel Wagner B, Bierwirth T, Mezger J, Klingmuller D. Clinical significance of serum S100 in metastatic malignant melanoma. *Eur J Cancer* 1995;31A:1898-902.
  - 20) Miliotes G, Lyman GH, Cruse CW. Evaluation of new putative tumour margers for melanoma. *Ann Surg Oncol* 1996;3:558-63.
  - 21) Dong-Ri LI, Bao-Li zhu, Takaki Ishikawa, Dong Zhao, Tomomi Michiue, Hishoshi Maeda. Postmortem serum protein S100B levels with regard to the cause of death involving brain damage in medicolegal autopsy cases. *Legal Medicine* 2006;8:71-7.
  - 22) Pelinka LE, Toegel E, Mauritz W, and Redlk H. Serum S100B: A marker of brain damage in traumatic brain injury with and without multiple trauma. *Shock* 2003;19:195-200.
  - 23) Raabe A, Seifert V. Protein S100 $\beta$  as a serum marker of brain damage in severe head injury: preliminary results. *Neurosurg Rev* 2000;23:136-8.
  - 24) Woertgen C, Rothoerl RD, Holzschuh M, Metz C, Brawanski A. Comparison of serial S100 and NSE serum measurements after severe head injury. *Acta Neurochir* 1997;139:1161-5.
  - 25) Marshall L.F., Marhsall S.B., Klauber M.R. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *J Neurotrauma Suppl* 1992;1:S287-92.
  - 26) Pelinka LE, Kroepfl A, Leixnering M, Buchinger W, Raabe A, Redl H. GFAP versus S100B in serum after traumatic brain injury: relationship to brain damage and outcome. *J Neurotrauma* 2004;21:1553-61.
  - 27) Raabe A, Grolms C, Sorge O, Zimmermann M, Seifert V. Serum S100 $\beta$  protein in severe head injury. *Neurosurgery* 1999;45:477-83.
  - 28) Kleindienst A, Toliás CM, Corwin FD, Muller C, Marmarou A, Fatouros P, et al. Assessment of cerebral S100B levels by proton magnetic resonance spectroscopy after lateral fluid-percussion injury in the rat. *J Neurosug* 2005;102:1115-21.
  - 29) Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ, Kroetz M, Mussack T, Kanz KG, et al. Serum S-100B concentration provides additional information fot the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. *Shock* 2006;25:446-53.