

# Przydatność badań laboratoryjnych w diagnostyce płynotoku nosowego

Usefulness of laboratory tests in diagnostics of cerebrospinal rhinorrhea

**Katarzyna Żybura-Wszola, Iwona Słowikowska, Jacek Majda**

Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, 4. WSK z P SP ZOZ we Wrocławiu; kierownik: pplk dr n. med. Jacek Majda

**Streszczenie.** Płynotok nosowy powstaje na skutek wytworzenia przetoki pomiędzy przednią częścią podstawy czaszki a jamą nosową, bębenkową oraz zatokami. Dzieje się to najczęściej w następstwie urazów głowy, a także zabiegów chirurgicznych. Wypływ płynu mózgowo-rdzeniowego jest rzadkim stanem, który może prowadzić do poważnych konsekwencji, m.in. w postaci zakażenia opon mózgowo-rdzeniowych. W niniejszej pracy przedstawiono diagnostykę laboratoryjną płynotoku nosowego, która obejmuje wykrywanie glukozy i chlorków w wydzielinie. Testy te są tradycyjnymi metodami pozwalającymi zdiagnozować płynotok, ale mają małą dodatnią wartość predykcyjną. Opisano również wykorzystanie syntazy prostaglandyny D2, powszechnie znanej jako białko beta trace oraz beta 2 transferyny w detekcji obecności płynotoku.

**Słowa kluczowe:** płynotok nosowy, płyn mózgowo-rdzeniowy, beta 2 transferyna, białko beta trace

**Abstract.** Cerebrospinal rhinorrhea occurs when there is a fistula between the anterior skull base and the nasal cavity, tympanic cavity and sinuses. It commonly occurs following head trauma or as a result of intracranial surgery. Cerebrospinal fluid leakage is a rare condition that can lead to the development of serious consequences, such as meningitis. This article reviews the laboratory diagnostic of cerebrospinal rhinorrhea, including the detection of glucose and chloride in nasal discharge. This was the traditional method used to diagnose CSF leak, but has a poor positive predictive value. The article also describes the use of prostaglandin D synthase, commonly known as beta trace protein and beta 2 transferrin to detect CSF leak.

**Key words:** beta trace protein, beta 2 transferrin, cerebrospinal fluid, cerebrospinal rhinorrhea

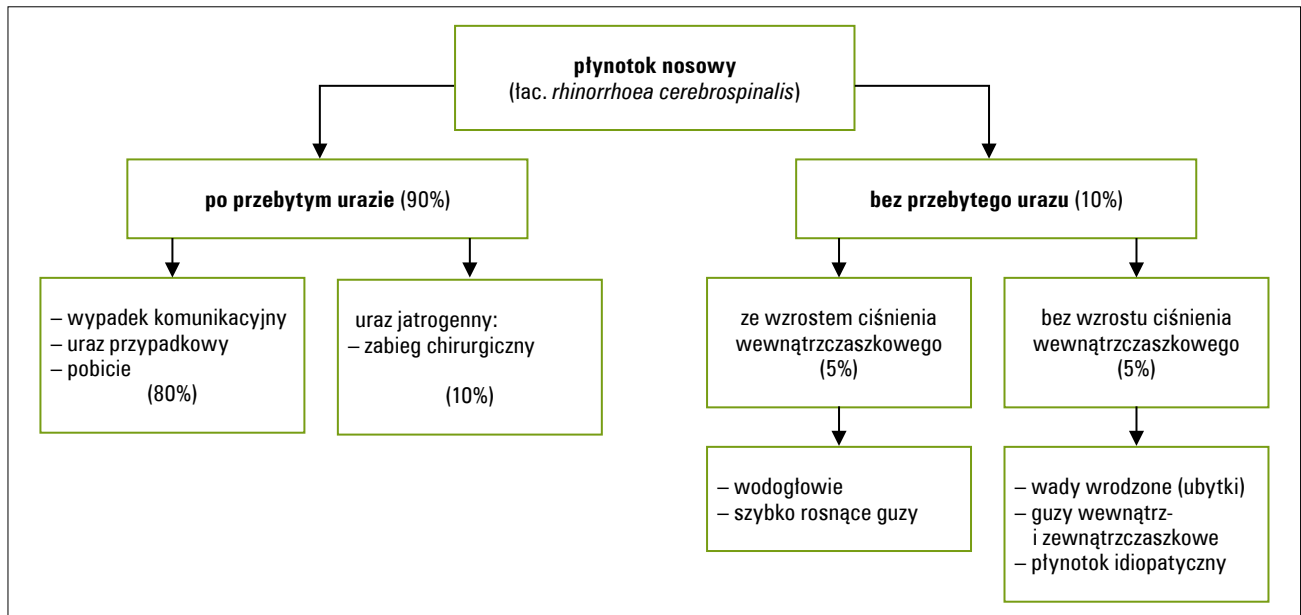
Nadesłano: 12.04.2018. Przyjęto do druku: 25.06.2018  
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.  
Lek. Wojsk., 2018; 96 (3): 269–274  
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

**Adres do korespondencji**  
mgr Katarzyna Żybura-Wszola  
Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej  
ul. R. Waigla 5, 50-981 Wrocław  
tel. +48 261 660 404  
e-mail: zyburakatarzyna24@gmail.com

## Wstęp

Płynotok nosowy jest stanem patologicznym, który objawia się wyciekaniem płynu mózgowo-rdzeniowego przez jamę nosową na skutek powstania przetoki w miejscach, gdzie kości tworzące podstawę czaszki są najcieńsze. Najczęściej do uszkodzenia dochodzi pomiędzy wnętrzem czaszki a stropem jamy nosowej i sitowia, zatoką czołową, klinową lub jamą bębenkową. W ostatnim przypadku przetoka powstaje w wyniku przerwania ciągłości pokrywki jamy bębenkowej, co skutkuje wypływem wydzieliny do gardła [1,2].

Wyciek PMR jest najczęściej efektem przebytych urazów mechanicznych związanych z wypadkami komunikacyjnymi, a także zabiegami chirurgicznymi przebiegającymi w obrębie jamy nosowej i zatok. Przetoka może być również wynikiem toczącego się procesu nowotworowego, który prowadzi do uszkodzenia kości czaszki i przerwania ciągłości opony twardej, stanowiących barierę ochronną mózgu [2]. Płynotok przebiega najczęściej pod postacią wodnistej, bezbarwnej wydzieliny płynącej ze zmiennym nasileniem z nosa, ucha, worka spojówkowego oka lub ściekającej po tylnej ścianie gardła [3]. Klasyfikację płynotoków ze względu na etiologię przedstawiono na rycinie 1. [1,2]



Ryc. 1. Klasyfikacja płynotoków nosowych [1,2]

Fig. 1. Classification of cerebrospinal rhinorrhea [1,2]

Płynotok nie zawsze ujawnia się bezpośrednio po wystąpieniu urazu. Objawy uszkodzenia pojawiające się w odległym czasie mogą mieć związek z powstaniem krwiaka, obrzęku lub stanu zapalnego tkanek, które blokują wypływ PMR przez powstałą przetokę [2]. Do opóźnienia rozpoznania może dochodzić również dlatego, że wyciek przez bardzo długi czas może pozostawać nieznaczny, niezauważalny, a jedyne objawy związane są z nawracającymi zakażeniami opon mózgowo-rdzeniowych. Stwarza to wiele problemów diagnostycznych i utrudnia ustalenie prawidłowego rozpoznania. Ze względu na czas, który minął od momentu urazu do wystąpienia objawów, płynotoki dzieli się na:

- bezpośrednio (natychmiastowe) – objawiające się do 48 godzin,
- wczesne – pojawiające się do miesiąca,
- późne – występujące do około 3 miesięcy po urazie,
- odległe – objawiające się po kilku miesiącach, a nawet latach [1,2].

W wyniku uszkodzenia oponowej i kostnej ochrony mózgu prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań zwiększa się wraz z czasem trwania płynotoku [2]. Powstały ubytek stanowi otwarte wrota zakażenia wstępującego z jamy nosowej oraz zatok do jamy czaszki [4]. Skutkuje to wystąpieniem między innymi zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia tkanki mózgowej lub ropnia mózgu [2]. Szacuje się, że około 10% infekcji OUN związanych jest z istniejącymi przetokami [5]. Najczęściej identyfikowane w badaniach mikrobiologicznych patogeny powodujące zakażenia na tym tle to *Haemophilus influenzae* oraz *Streptococcus pneumoniae* [1].

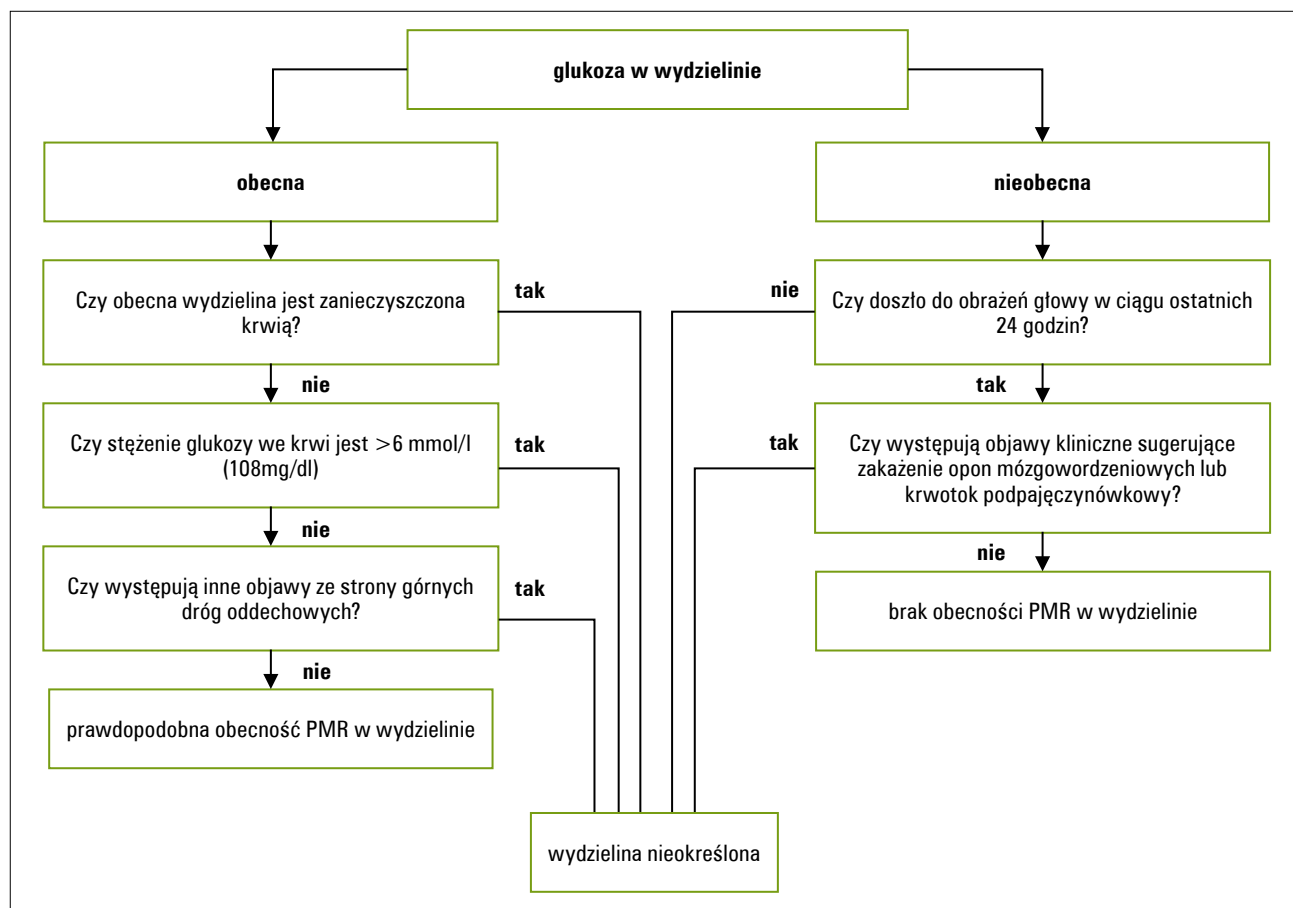
Płynotok nosowy objawia się niekontrolowanym, najczęściej jednostronnym wypływem wodogłowej wydzieliny przez jamę nosową, który nasila się przy pochylaniu głowy do przodu, a w momencie odchylenia jej do tyłu bądź ułożenia ciała w pozycji poziomej pojawia się konieczność częstego przełykania. Wypływający płyn powszechnie mylony jest z nieżytem nosa oraz z alergiczną wydzieliną kataralną, co stanowi główny problem diagnostyczny [1,2]. Wynika to z faktu, że z płynotokiem nosowym mamy do czynienia niezwykle rzadko.

### Rozpoznanie płynotoku nosowego – strategia diagnostyczna

Diagnostyka płynotoku nosowego opiera się na dwóch podstawowych etapach, w przebiegu których dochodzi do potwierdzenia obecności PMR w wypływającej wydzielinie i określenia lokalizacji ubytku.

### Ustalenie rozpoznania

- Badania podmiotowe – zebranie dokładnego wywiadu
- Badania przedmiotowe – konsultacja laryngologiczna, badanie endoskopowe, próba Queckenstedta, próba Valsalvy, objaw „halo” – podwójnego pierścienia
- Badania laboratoryjne



Ryc. 2. Algorytm diagnostyczny wspomagający ocenę wydzieliny z nosa po przebytych urazie głowy [6]

Fig. 2. Scheme diagnostic algorithm in evaluation of rhinorrhea after head injury [6]

### Określenie lokalizacji płynotoku

- Diagnostyka obrazowa: tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (MR)
- Diagnostyka radioizotopowa – badania scyntygraficzne
- Badania z zastosowaniem znaczników (fluoresceiny) [2]

### Diagnostyka laboratoryjna

Tradycyjną metodą stosowaną w celu wykrycia PMR w wydzielinie nosowej jest oznaczenie stężenia glukozy za pomocą łatwo dostępnych i niedrogich suchych testów paskowych glukozowo-peroksydazowych [1]. Służą one do ilościowego oznaczenia stężenia tego analitu w wydzielinie na podstawie intensywności zabarwienia paska testowego. Prawidłowa zawartość glukozy w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosi około 40 mg/dl, co stanowi w przybliżeniu 60% jej stężenia w surowicy krwi. W wydzielinie z nosa natomiast stężenie to jest zdecydowanie mniejsze (w granicach 10 mg/dl) [2]. Wykorzystanie

metody suchego paska w diagnostyce płynotoku nosowego obarczone jest jednak dużym błędem, w związku z czym technika ta uznawana może być jedynie za „gruby” test przesiewowy. Obecność we łzach i wydzielinie z nosa substancji redukujących prowadzi do uzyskania wyników fałszywie dodatnich, podobnie jak w przypadku zanieczyszczenia wycieku krwią. Natomiast w przebiegu zakażenia opon mózgowo-rdzeniowych lub krwotoku podpajęczynówkowego istnieje ryzyko uzyskania wyników fałszywie ujemnych ze względu na zużycie glukozy przez bakterie i komórki obecne w PMR [6].

Próbą zminimalizowania czynników interferujących w oznaczeniu było opracowanie algorytmu diagnostycznego optymalizującego interpretację pomiaru glukozy w wycieku (ryc. 2.). Algorytm ten kierowany był głównie do personelu oddziałów ratunkowych w jednostkach, w których laboratorium nie dysponuje testami umożliwiającymi swoistą identyfikację płynotoku [6].

Innym badaniem zaliczanym do grupy „grubych” testów orientacyjnych jest oznaczenie stężeń chlorków

w wydzielinie. Duże stężenia tego analitu wskazują na obecność płynu mózgowo-rdzeniowego, natomiast małe ją wyklucza. Dla przypomnienia – prawidłowe stężenie chlorków w PMR wynosi 120–130 mmol/l. Zarówno wspomniany test, jak i oznaczenie stężenia glukozy wymaga potwierdzenia za pomocą analiz swoistych dla PMR [2].

## Beta 2 transferyna

W diagnostyce płynotoku nosowego w dalszym ciągu za najbardziej czuły i swoisty marker powstania przetoki uznaje się oznaczenie beta 2 transferyny (B2Trf) [1]. Transferyna (Trf) jest glikoproteiną o małej masie cząsteczkowej ~78 kDa, wiążącą i transportującą żelazo we krwi. Zbudowana jest z pojedynczego łańcucha polipeptydowego i dwóch rozgałęzionych łańcuchów oligosacharydowych [7]. Białko to nie jest jednak cząsteczką homogeną i występuje w kilku postaciach polimorficznych w surowicy oraz innych płynach ustrojowych [8]. W skład łańcucha oligosacharydowego wchodzi: reszty kwasu sialowego, galaktoza, N-acetyloglukozamina oraz mannoza. W zależności od obecności poszczególnych składowych występuje 9 izoform tego białka: od asjalotransferyny do oktasjalotransferyny [7,9]. Izoformą o największym stężeniu w surowicy krwi jest tetrasjalotransferyna, która stanowi 64–80% krążącej transferyny, natomiast w znikomych ilościach występują tzw. desjalotransferyny, w skład których wchodzi: asiajo- (<0,5%), monosiajo- (<0,9%) i disjalotransferyna (<2,5%) [7]. Sjalizowane formy tego białka występujące w największym stężeniu w surowicy tworzą tzw. beta 1 transferynę (B1Trf). W płynie mózgowo-rdzeniowym natomiast dominującą postacią jest asjalotransferyna, określana mianem beta 2 transferyny (stanowi ~25% całkowitej puli Trf). Pozostałe izoformy obecne w PMR pochodzą z surowicy, z której dyfundują w niewielkim stężeniu przez barierę krew–mózg [9,10].

B2Trf jest białkiem swoistym dla PMR, jednak w znacznie mniejszym stopniu występuje także w cieple szklistym oka i perylimfie. Nie zaobserwowano natomiast jej obecności w wydzielinie kataralnej, ślinie i łzach, co wykorzystano w diagnostyce płynotoku nosowego [1]. W przeciwieństwie do innych markerów powstania przetoki, białko to we krwi występuje w stężeniu na tyle małym, że nie jest wykrywane za pomocą dostępnych testów [11]. Wyjątek stanowią niektóre stany fizjologiczne bądź patologiczne, takie jak rzadkie zaburzenia metaboliczne glikoprotein oraz alkoholowa choroba wątroby, w przebiegu której dochodzi do zwiększenia stężenia desjalowanych form transferyny. Proces ten związany jest ze zmniejszeniem aktywności glukozylotransferazy wątrobowej [8,11,12].

Najczęściej stosowaną metodą wykorzystywaną do oceny obecności B2Trf jest rozdział elektroforetyczny wykonywany na żelu poliakrylamidowym bądź agarozowym, w połączeniu z immunofiksacją białek, przeprowadzane w środowisku zasadowym [8,11,13]. W metodzie tej wykorzystano fakt, że zwiększona ilość kwasu sialowego w cząsteczce Trf powoduje zwiększenie ujemnego ładunku całkowitego tego białka, które w rozdziale elektroforetycznym migruje szybciej w kierunku elektrody dodatniej – anody, do momentu osiągnięcia punktu izoelektrycznego, czyli stanu elektroobojętności cząsteczki [8]. Natomiast formy obecne w PMR, a więc nieposiadające kwasu sialowego, uzyskują bardziej „dodatni” ładunek całkowity. Powoduje to unieruchomienie w żelu tych białek bliżej elektrody ujemnej – katody [8,14]. Dodatkowo zastosowanie swoistych przeciwciał skierowanych przeciw Trf sprawia, że metoda ta jest znacznie czulsza (czułość w granicach 93%) oraz bardziej swoista (swoistość ~97%) niż większość dotychczas stosowanych testów w diagnostyce płynotoku nosowego [11].

Wykonanie immunoelektroforezy jest jednak bardzo drogie ze względu na małą dostępność fachowej aparatury oraz małą liczbę wykonywanych oznaczeń. Dodatkowo badanie jest czasochłonne – procedura trwa około 2–4 godzin w zależności od zastosowanego zestawu testowego i wymaga dużego nakładu pracy, ponieważ konieczne jest manualne opracowanie próbki, zwłaszcza w fazie początkowej i końcowej testu [13]. Bodźcem do poszukiwania nowych technik diagnostyki płynotoku nosowego były również trudności z interpretacją wyników uzyskiwanych z próbek zanieczyszczonych krwią. Zdecydowanie większe stężenia beta 1 transferyny występujące w surowicy powodowały, że kontaminacja nią wydzieliny z jamy nosowej zawierającej PMR doprowadzała do „zlewania się” pasm poszczególnych izoform Trf na żelu. Szacuje się, że już 2% domieszka krwi powoduje na tyle duże stężenie b1Trf, że rozdział elektroforetyczny staje się nieczytelny [11].

## Białko beta trace

Białko beta trace (*beta trace protein* – BTP) po raz pierwszy opisał J. Clausen w 1961 roku [15]. Przedstawił on wówczas monomeryczną glikoproteinę należącą do rodziny lipokalin, zbudowaną ze 168 aminokwasów. Tworzą one białko o małej masie cząsteczkowej zależnej od stopnia jego glikozylacji (23–29 kDa). Określenie sekwencji aminokwasowej BTP pozwoliło wykazać jego aktywność jako syntazy prostaglandyny D2, która katalizuje konwersję prostaglandyny H2 do D2 [15].

BTP syntetyzowane jest głównie w komórkach nabłonkowych spłotu naczyńkowego i stanowi jedno z głównych białek, zaraz po albuminie, występujących w płynie mózgowo-rdzeniowym [1]. W związku

z powyższym stanowi swoisty dla PMR polipeptyd, mimo że obecny jest również (w mniejszych stężeniach) także w innych płynach ustrojowych, m.in. surowicy [16]. Zakresy referencyjne dla tego białka w PMR i surowicy wynoszą odpowiednio: 4,5–22,5 mg/l (2,5–97,5 percentyl) i <0,7 mg/l (95. percentyl) [13,17].

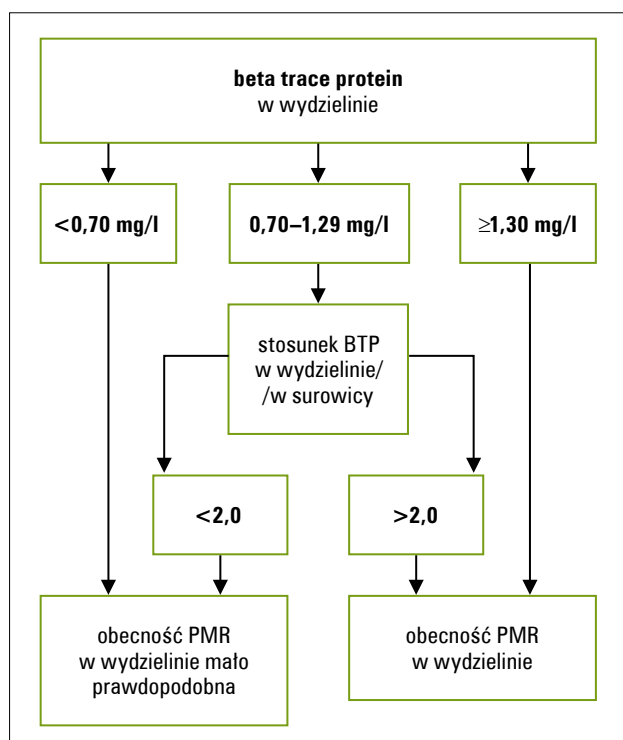
Duże stężenie BTP w płynie mózgowo-rdzeniowym pozwoliło na wykorzystanie tego parametru jako markera płynotoku nosowego. Zaletą stosowania BTP jest to, że podobnie jak b2Trf nie występuje ono w wydzielinie kataralnej oraz łzach [12,13].

Początkowo oznaczenie BTP przeprowadzano z zastosowaniem metod immunoelektroforezy raketowej z czułością ~91% i swoistością bliską 100% [12,13]. Wykorzystanie tej techniki, podobnie jak w przypadku b2Trf, wymagało jednak dużego nakładu pracy i było czasochłonne. Przekładało się to na długi czas oczekiwania na wynik i wiązało z możliwością wystąpienia powikłań powstałej przetoki. W związku z powyższym rozpoczęto poszukiwania metod alternatywnych.

Wraz z upływem czasu do pomiaru BTP zaczęto wykorzystywać metodę immunonefelometrii, w której zastosowano cząsteczki lateksu opłaszczony poliklonalnymi, najczęściej króliczymi, przeciwciałami skierowanymi przeciw ludzkiemu białku beta trace [18]. Metoda ta była nie tylko znacznie szybsza od rozdzielania elektroforetycznego (oznaczenie trwało ok. 12–15 min w porównaniu z 2–4-godzinnym rozdziałem elektroforetycznym), ale także znacznie mniej pracochłonna ze względu na pełną automatyzację [13]. Dodatkowo zwiększył się zakres pomiaru (0,25–15,8 mg/l), dzięki czemu możliwe stało się wykrywanie nawet niewielkiej domieszki PMR w wydzielinie [13].

Mimo obszernej literatury i wytycznych wartości diagnostyczne dla tego testu stanowią w dalszym ciągu temat dyskusji. Przez ostatnie lata proponowano wiele wartości odcięcia, po przekroczeniu których można by było stanowczo stwierdzić obecność PMR w wydzielinie. Obecnie naukowcy przychylają się do wartości BTP 1,30 mg/l [17]. Przedstawiono również algorytm diagnostyczny pozwalający zwiększyć czułość metody do 98,3% przy zachowaniu swoistości pomiaru w granicach 98%, a także zminimalizować ryzyko wystąpienia wyników fałszywie ujemnych, pojawiających się przy wcześniej proponowanych wartościach odcięcia w granicach 2,0–3,0 mg/l (ryc. 3.) [19]. W tym celu należy przeprowadzić analizę surowicy krwi i wydzieliny pobranych jednocześnie.

Istnieją jednak pewne ograniczenia metody nefelometrycznej. Białko to podlega filtracji kłębuszkowej i uznawane jest za marker resztkowej funkcji nerek, dlatego u osób z zaburzeniami pracy tego organu można się spodziewać zwiększonego stężenia BTP w surowicy krwi – w granicach 1,2–6,6 mg/l [17]. W związku z tym, interpretując algorytm diagnostyczny przedstawiony



**Rycina 3.** Algorytm pozwalający zinterpretować wynik pomiaru białka beta trace [17]

**Figure 3.** Algorithm to assist interpretation of the results of beta trace protein measurement [17]

powyżej, należy wziąć pod uwagę stan nerek pacjenta, a uzyskane wyniki pomiarów, w których oznaczone stężenie BTP wynosi  $\geq 1,30$  mg/l przy stosunku stężenia BTP w wydzielinie do stężenia BTP w surowicy wynoszącym  $< 2,0$ , należy odpowiednio opisać [13,17]. Dodatkowo istnieje możliwość interferencji przy świeżych urazach, gdy dochodzi do zanieczyszczenia wydzieliny krwią, co może doprowadzić do uzyskania wyników fałszywie podwyższonych [19].

## Podsumowanie

Ze względu na możliwość wystąpienia komplikacji w postaci zakażenia opon mózgowo-rdzeniowych, odmy śródczaszkowej, ropnia mózgu lub innych powikłań neurologicznych [4] płynotok nosowy powinien być traktowany jak stan bezpośredniego zagrożenia życia. Niestety pomimo obszernej literatury ustalenie szybkiego i trafnego rozpoznania w dalszym ciągu nastęrcza wiele trudności. Ogromną rolę w procesie diagnostycznym płynotoku nosowego odgrywają badania laboratoryjne, które stanowią, wraz z badaniami podmiotowymi i przedmiotowymi, pierwszy etap diagnozy. Analizami laboratoryjnymi wykonywanymi w pierwszej kolejności z pomocą

szybkich i niedrogich testów są oznaczenia stężeń glukozy i chlorków. Nie są to parametry decyzyjne, ale mogą skierować diagnostykę na właściwe tory. Uzyskane wyniki należy potwierdzić z użyciem swoistych biomarkerów dla PMR: beta 2 transferyny oraz białka beta trace. Ze względu na długi okres oczekiwania na wynik pierwszej analizy jest ona zazwyczaj pomijana w procesie diagnostycznym na rzecz diagnostyki obrazowej, natomiast rozwój nowych metod oznaczania BTP jest szansą na znaczne przyspieszenie procesu diagnostycznego.

18. Petereit H, Bachmann G, Nekic M, et al. A new nephelometric assay for  $\beta$ -trace protein (prostaglandin D synthase) as an indicator of liquorrhoea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001; 71: 347–335
19. Morell-Garcia D, MiquelBauça J, PilarSastre M, et al. Sample-dependent diagnostic accuracy of prostaglandin D synthase in cerebrospinal fluid leak. *Clin Biochem*, 2017; 50: 27–31

## Piśmiennictwo

1. Mantur M, Sidorska A. Diagnostyka płynotoku z nosa. *Diagn Lab*, 2006; 42: 355–360
2. Krzeski A, Held-Ziółkowska M. Płynotok nosowy – diagnostyka. *Mag ORL*, 2002; 1: 5–12
3. Rutkowski M, Trojanowski P, Zielińska U, et al. Diagnozowanie i metody leczenia płynotoku pourazowego. *Neurol Prakt*, 2013; 4 (73): 7–13
4. Patrascu E, Manea C, Sarafoleanu C. Current insights in CSF leaks: a literature review of mechanisms, pathophysiology and treatment options. *Rom J Rhinol*, 2017; 7 (27): 143–151
5. Abuabara A. Cerebrospinal fluid rhinorrhoea: diagnosis and management. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2007; 12: E397–400
6. Baker E, Wood D, Brennan A, et al. New insights into the glucose oxidase stick test for cerebrospinal fluid rhinorrhoea. *Emerg Med J*, 2005; 22: 556–557
7. Cylwik B, Chrostek L, Szmikowski M. New methods for the determination of transferrin isoforms in the diagnostics of alcohol abuse. *Postepy Hig Med Dosw*, 2006; 60: 101–112
8. Papadea C, Schlosser R. Rapid method for b2-transferrin in cerebrospinal fluid leakage using an automated immunofixation electrophoresis system. *Clin Chem*, 2005; 51 (2): 464–470
9. Anani W, Ojerholm E, Shurin M. Resolving Transferrin Isoforms via Agarose Gel Electrophoresis. *Laboratory Medicine*, 2015; 46: 26–33
10. Hoshi K, Matsumoto Y, Ito H, et al. A unique glycan – isoform of transferrin in cerebrospinal fluid: A potential diagnostic marker for neurological diseases. *Elsiever*, 2017; 1861; 2473–2478
11. Görögh T, Rudolph P, Meyer J, et al. Separation of b2-Transferrin by Denaturing Gel Electrophoresis to Detect Cerebrospinal Fluid in Ear and Nasal Fluids. *Clin Chem*, 2005; 51 (9): 1704–1710
12. Schnabel C, Martino E, Gilsbach J, et al. Comparison of B2-transferrin and b-trace protein for detection of cerebrospinal fluid in nasal and ear fluids. *Clin Chem*, 2004; 50 (3): 661–663
13. Sanders E, Clark R, Katzmann J. Cerebrospinal fluid leakage: agarose gel electrophoresis detection of b2-transferrin and nephelometric quantification of b-trace protein. *Clin Chem*, 2004; 50 (12): 2401–2403
14. Roelandse F, Zwart N, Didden J, et al. Detection of CSF leakage by isoelectric focusing on polyacrylamide gel, direct immunofixation of transferrins, and silver staining. *Clin Chem*, 1998; 44 (2): 351–353
15. Baranyi A, Amouzadeh-Ghadikolai O, Lewinski D, et al. Beta-trace protein as a new noninvasive immunological marker for quinolinic acid-induced impaired blood-brain barrier integrity. *Sci Rep*, 2017; 7: 43642
16. Arrer E, Meco C, Oberascher G, et al. B-trace protein as a marker for cerebrospinal fluid rhinorrhoea. *Clin Chem*, 2002; 48 (6): 939–941
17. Bernasconi L, Pörtl T, Steuer C, et al. Retrospective validation of a  $\beta$ -trace protein interpretation algorithm for the diagnosis of cerebrospinal fluid leakage. *Clin Chem Lab Med*, 2017; 55 (4): 554–560