

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Branislava D. Stefanovi

**PROGNOSTI KI ZNA AJ
SERUMSKIH NIVOVA
BIOHEMIJSKIH MARKERA
CEREBRALNOG OŠTE ENJA
U RANOJ POSTTRAUMATSKOJ FAZI
KOD PACIJENATA
SA TRAUMATSKOM LEZIJOM MOZGA**

doktorska disertacija

Beograd, 2017.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Branislava D. Stefanovi

**PROGNOSTIC SIGNIFICANCE
OF THE SERUM LEVELS
OF BIOCHEMICAL MARKERS
OF BRAIN INJURY
IN THE EARLY POSTTRAUMATIC PHASE
IN PATIENTS
WITH THE TRAUMATIC BRAIN INJURY**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2017.

MENTOR: Prof dr Nevena Kalezi , specijalista anesteziologije sa reanimatologijom, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

KOMISIJA ZA ODBRANU:

1. Prof dr Branko Milakovi , specijalista anesteziologije sa reanimatologijom, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, predsednik komisije
2. Prof dr Goran Tasi , specijalista neurohirurgije, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, lan
3. Prof dr Aleksandar Pavlovi , specijalista anesteziologije sa reanimatologijom, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Prištini sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici, lan

PROGNOSTI KI ZNA AJ SERUMSKIH NIVOVA BIOHEMIJSKIH MARKERA CEREBRALNOG OŠTE ENJA U RANOJ POSTTRAUMATSKOJ FAZI KOD PACIJENATA SA TRAUMATSKOM LEZIJOM MOZGA

REZIME:

Uvod: Cilj studije je bio da se odrede serumske koncentracije proteina S100B i neuron specifi ne enolaze (NSE) i njihova sposobnost i preciznost u predikciji ranog neurološkog ishoda nakon traumatske lezije mozga.

Materijal i metode: Stotrideset politraumatizovanih pacijenta sa udruženom traumatskom lezijom mozga je bilo uklju eno u ovu prospektivnu kohortnu studiju. Serumski nivoi proteina S100B i NSE su mereni u 6, 24, 48. i 72. satu nakon povre ivanja. Rani neurološki ishod je procenjivan Glasgow Outcome Scale (GOS) skorom etrnaestog dana nakon povrede mozga.

Rezultati: Koncentracije proteina S100B su bile maksimalne u 6. satu nakon povre ivanja i pra ene su naglim padom, a zatim sporijim osloba anjem u naredna dva dana uz konstantno i signifikantno povišene vrednosti ($p = 0.0001$) kod pacijenata sa lošim ishodom. Sekundarni porast proteina S100B u 72. satu zabeležen je kod pacijenata koji su preminuli (GOS 1). Dinamiku promena za NSE karakteriše sekundarni porast koncentracija u 72. satu nakon povre ivanja kod pacijenata sa lošim ishodom.

Zaključak: Oba markera imaju dobru prediktivnu sposobnost lošeg neurološkog ishoda, mada NSE obezbe uje bolji diskriminativni potencijal u 72. satu nakon povrede mozga, dok protein S100B ima bolji diskriminativni potencijal u predikciji mortaliteta.

Ključne reči: trauma mozga, protein S100B, neuron specifi na enolaza, rani ishod, prognoza

Nau na oblast: medicinske nauke

Uža nau na oblast: anesteziologija, reanimatologija i intenzivna terapija

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE SERUM LEVELS OF BIOCHEMICAL MARKERS OF BRAIN INJURY IN THE EARLY POSTTRAUMATIC PHASE IN PATIENTS WITH THE TRAUMATIC BRAIN INJURY

SUMMARY

Background: The objective of our study was determination of serum concentrations of protein S100B and neuron specific enolase (NSE) as well as their ability and accuracy in prediction of an early neurological outcome after the traumatic brain injury.

Methods: A total of 130 polytraumatized patients with the associated traumatic brain injuries were included in this prospective cohort study. Serum protein S100B and NSE levels were measured at 6, 24, 48 and 72 hours after the injury. Early neurological outcome was scored by Glasgow Outcome Scale (GOS) on day 14 after the brain injury.

Results: The protein S100B concentrations were maximal at 6 hours after the injury, followed there upon by abrupt fall, and subsequently by slower release in the following two days with continual and significantly increased values ($p < 0.0001$) in patients with poor outcome. Secondary increase of protein S100B at 72 hours was recorded in patients with lethal outcome (GOS 1). Dynamics of NSE changes was characterized by secondary increase of concentrations at 72 hours after the injury in patients with poor outcome.

Conclusion: Both markers have good predictive ability for poor neurological outcome, although NSE provides better discriminative potential at 72 hours after the brain injury, while protein S100B has better discriminative potential for mortality prediction.

KEY WORDS: traumatic brain injury, protein S100B, neuron specific enolase, outcome

Scientific field: medicine

Narrow scientific field: anesthesiology, reanimatology, intensive therapy

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. DEFINICIJA	1
1.2. KLASIFIKACIJA POVREDA MOZGA	2
1.2.1. Klasifikacija povreda mozga prema težini	2
1.2.2. Klasifikacija povreda mozga prema vremenu nastajanja	4
1.2.3. Klasifikacija povreda mozga prema antomskoj lokalizaciji i neuroimidžing prezentaciji	4
1.2.4. Klasifikacija povreda mozga prema mehanizmu povredjivanja	4
1.3. EPIDEMIOLOGIJA	5
1.4. MORTALITET	5
1.5. PREVALENCA I INCIDENCA	6
1.5.1. Visoko-rizi ne populacije	6
1.6. MEHANIZAM POVRE IVANJA	6
1.7. PREVENCIJA NASTANKA TRAUMATSKE LEZIJE MOZGA	7
1.8. PATOFIZIOLOGIJA TRAUMATSKE LEZIJE MOZGA	7
1.8.1. Primarna lezija mozga	7
1.8.2. Sekundarna lezija mozga	11
1.8.3. Hemodinamske i metaboli ke promene nakon traumatske lezije mozga	12
1.8.4. Ekscitotoksi nost nakon traumatske lezije mozga	13
1.8.5. Uloga slobodnih radikala nakon traumatske lezije mozga	15
1.8.6. Mitohondrijalna disfunkcija nakon traumatske lezije mozga	15

1.8.7. Kalpainom posredovana proteoliza nakon traumatske lezije mozga	16
1.9. BIOHEMIJSKI MARKERI CEREBRALNOG OŠTEĆENJA	16
1.9.1. Tkivni markeri	17
1.9.1.1. Protein S100B	17
1.9.1.2. Neuron specifična enolaza (NSE)	18
1.9.1.3. Glijalni vlaknasti kiselinski protein (Glial fibrillary acidic protein - GFAP)	19
1.9.1.4. Kreatin kinaza BB	19
1.9.1.5. Moždani neurotropni faktor (Brain-derived neurotrophic factor-BDNF)	20
1.9.1.6. Osnovni protein mijelina (Myelin basic protein-MBP)	20
1.9.2. Markeri proteolize i ekscitotoksičnosti	20
1.9.3. Markeri ćelijske smrti	21
1.9.3.1. Markeri apoptoze	21
1.9.3.2. Plazma DNK	22
1.9.4. Inzlamatorni markeri	22
1.9.5. Markeri oksidativnog stresa	23
1.9.6. Markeri vaskularne lezije	23
1.9.7. Proteini ćelijskog stresa	24
1.9.8. Neuroendokrini markeri	25
1.10. NEURORADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA TRAUMATSKE LEZIJE MOZGA	25
1.10.1. Nativne radiografije	25
1.10.2. Kompjuterizovana tomografija (CT) mozga	27
1.10.3. CT skoring sistemi	29
1.10.3.1. Maršal CT klasifikacija	30
1.10.3.2. Roterdam CT klasifikacija	30
1.10.4. Magnetna rezonanca (MRI)	31
1.11. ANESTEZIOLOŠKI ASPEKTI LEZIJE MOZGA.....	32

1.11.1. Prehospitalni nivo	32
1.11.2. Rani hospitalni nivo	34
1.11.2.1. Laboratorijska dijagnostika	34
1.11.2.2. Radiološka dijagnostika u urgentnom prijemu	35
1.11.3. Tretman u centralnoj jedinici intenzivne terapije	35
1.11.3.1. Monitoring	36
1.11.3.1.1. Opšti monitoring	36
1.11.3.1.2. Neuromonitoring ili Multimodalni monitoring	36
1.11.3.1.3. Monitoring IKP	37
1.11.3.1.4. Monitoring cerebralnog krvnog protoka (CBF) ...	37
1.11.3.2. Analgezija, sedacija i miši na relaksacija	38
1.11.3.3. Mehani ka ventilacija	40
1.11.3.4. Hemodinamska potpora	41
1.11.3.5. Cerebralni perfuzioni pritisak (CPP)	42
1.11.3.6. Hiperosmolarna terapija	43
1.11.3.7. Temperaturne modulacije	43
1.11.3.8. Profilaksa konvulzija	44
1.11.3.9. Profilaksa duboke venske tromboze	44
1.11.3.10. Profilaksa stres ulkusa	44
1.11.3.11. Nutritivna potpora	45
1.11.3.12. Kontrola glikemije	45
1.11.3.13. Steroidi	45
1.11.3.14. Barbituratna koma	46
1.11.3.15. Te nosti i elektroliti	46
1.11.3.16. Lund terapija	47
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	49
3. MATERIJAL I METODE	50
3.1. DIZAJN STUDIJE	50
3.2. PACIJENTI	50
3.3. NEURO-RADIOLOŠKO ISTRAŽIVANJE	51

3.4. LABORATORIJSKO ISTRAŽIVANJE	52
3.5. NEUROBIOHEMIJSKO ISTRAŽIVANJE	52
3.6. STATISTI KA ANALIZA PODATAKA	53
4. REZULTATI	55
4.1. DESKRIPC IJA POPULAC IJE	55
4.1.1. Socio-demografske karakteristike pacijenata	55
4.1.2. Karakteristike pacijenata koje se odnose na stanje na prijemu	55
4.2. ISHOD LE ENJA PACIJENATA SA TRAUMATSKOM POVREDOM MOZGA	58
4.3. KONCENTRAC IJE NEURO-BIOMARKERA KOD PACIJENATA SA TRAUMATSKOM LEZIJOM MOZGA	61
4.3.1. Koncentracije neuro-biomarkera u odnosu na karakteristike pacijenata	61
4.3.2. Koncentracija neuro-biomarkera u odnosu na težinu povreda i tip lezija	65
4.3.3. Distribucija proteina S100B i neuron-specifi ne enolaze u raznim vremenskim ta kama	68
4.3.4. Koncentracije neuro-biomarkera u odnosu na ishod povrede	71
4.4. PROGNOSTI KA VREDNOST NEURO-BIOMARKERA U PREDIKC IJI NEPOVOLJNOG ISHODA NAKON TRAUMATSKE LEZIJE MOZGA	73
4.4.1. Diskriminativna mo proteina S100B i neuron-specifi ne enolaze u predikciji nepovoljnog ishoda	73
4.4.2. Prediktivna vrednost proteina S100B i neuron-specifi ne enolaze u dijagnozi nepovoljnog ishoda	78
4.5. PROGNOSTI KA VREDNOST NEURO-BIOMARKERA U PREDIKC IJI SMRTNOG ISHODA NAKON TRAUMATSKE LEZIJE MOZGA	79
4.5.1. Diskriminativna mo proteina S100B i neuron-specifi ne enolaze u predikciji smrtnog ishoda	79
4.5.2. Prediktivna vrednost proteina S100B i neuron-specifi ne enolaze u dijagnozi smrtnog ishoda nakon traumatske lezije mozga	83
5. DISKUS IJA	84
6. ZAKLJU CI	95
7. LITERATURA	97

1. U V O D

1. UVOD

Traumatska lezija mozga je globalni javni, medicinski i socijalno ekonomski problem i vode i uzrok mortaliteta i trajnih nesposobnosti širom sveta, bez obzira na geografski region, me u populacijom dece i osoba mladjeg životnog doba (do 45 godina života) (1,2). Tako e, traumatska lezija mozga predstavlja najozbiljniju dijagnozu u pacijenata sa multiplom traumom, sa krucijalnim uticajem na definitivnu prognozu.

Traumatska lezija mozga nastaje kada spoljna mehani ka sila povre uje lobanju i sadržaj lobanjske duplje, prouzrokuju i prolazna ili trajna ošte enja, funkcionalne poreme aje ili psihosocijalnu i bihevioralnu maladaptivnost (3,4). Pra ena je nizom fizi kih, kognitivnih, socijalnih, emocionalnih i bihevioralnih simptoma, a ishod varira u širokom dijapazonu, od kompletnog oporavka do trajne nesposobnosti ili smrtnog ishoda. eš a je u populaciji muškaraca, a naj eš i uzroci su: saobra ajni traumatizam, industrijski traumatizam, padovi s visine i nasilje.

Uprkos savremenim dijagnosti kim procedurama i uznapredovalom multidisciplinarnom intenzivnom le enju ovih pacijenata, procenat mortaliteta i morbiditeta je i dalje visok. Zbog svega navedenog, rana determinacija prognoze nakon traumatske lezije mozga, ostaje i dalje jedan od klju nih prioriteta (5).

1.1. DEFINICIJA

Traumatska lezija mozga je nedegenerativna, ste ena povreda mozga, nastala dejstvom spoljašnje mehani ke sile, koja prouzrokuje trajna ili prolazna ošte enja kognitivnih, fizi kih i psihosocijalnih funkcija, koja su pra ena umanjnjim ili izmenjenim stanjem svesti (6).

Definicija traumatske lezije mozga nije konzistentna i ima tendenciju promene prema postoje im okolnostima. Vrlo esto povreda mozga je sinonim za povredu glave, koja ne mora da bude pra ena neurološkim deficitom.

1.2. KLASIFIKACIJA POVREDA MOZGA

Povrede mozga mogu da se klasifikuju na različite načine. Najčešće je to prema težini povrede, vremenu povređivanja, anatomskoj lokalizaciji i neuroimaging prezentaciji prema mehanizmu povređivanja, odnosno prirodi povrede (7).

1.2.1. KLASIFIKACIJA POVREDA MOZGA PREMA TEŽINI

Glasgow Coma Scale (GCS) je najčešći scoring sistem kojim se kvantifikuje težina povrede mozga unutar prvih 48 sati od povređivanja. Prvi put su je objavili Graham Teasdale i Bryan J. Jennet 1974. godine (8,9). Skoruje se poenima od 3 do 15, gde 3 predstavlja najlošiji odgovor (duboka koma ili smrt), dok 15 predstavlja najbolji odgovor (pacijent je svestan, orijentisan, komunikativan, izvršava naloge). Skala se dobija zbrajanjem vrednosti 3 parametra. Najboljeg odgovora ima, najboljeg verbalnog odgovora i najboljeg motornog odgovora.

VARIJABLE GCS skora:

ODGOVOR OČIMA (O)

- 4 - spontano otvara oči
- 3 - oči otvara na glasovnu komandu
- 2 - oči otvara na bolni stimulus
- 1 - ne otvara oči

VERBALNI ODGOVOR (V)

- 5 - odgovara orijentisano (orijentisan u mestu, vremenu i prostoru)
- 4 - odgovara konfuzno (konfuzan)
- 3 - odgovara besmislenim rečima
- 2 - odgovara nerazumljivim zvukovima
- 1 - nema verbalnog odgovora

MOTORNI ODGOVOR (M)

- 6 - prati naredbe (izvršava komande)
- 5 - lokalizuje bolni nadražaj

- 4 - odmiče se od bolnog nadražaja (brani se na bolni nadražaj)
- 3 - odgovara fleksijom na bolni nadražaj (dekortikacioni odgovor)
- 2 - odgovara ekstenzijom na bolni nadražaj (decerebracioni odgovor)
- 1 - nema motornog odgovora

Prema GCS skoru povrede mozga su podeljene na:

1. Lake povrede (GCS 13-15) - MILD
2. Umereno teške (GCS 9-12) - MODERATE
3. Vrlo teške (GCS 3-8) - SEVERE

ZNACI I SIMPTOMI LAKE POVREDE MOZGA

OSNOVNI SIMPTOMI

- Kratkotrajni gubitak svesti (od nekoliko sekundi do nekoliko minuta)
- Stanje zbunjenosti, konfuzije ili dezorijentacije, bez gubitka svesti
- Glavobolja
- Mučnina i povraćanje
- Zamor ili dremljivost
- Poteškoće sa spavanjem ili neobičajena pospanost
- Vrtoglavica ili gubitak ravnoteže

SENZORNI SIMPTOMI

- Zamagljen vid
- Suženje ušna
- Izmenjen ukus u ustima
- Gubitak mirisa
- Osetljivost na svetlost ili zvuk

KOGNITIVNI I PSIHIČKI SIMPTOMI

- Problemi sa pamćenjem i koncentracijom
- Promene raspoloženja ili neobičajene emotivne reakcije
- Osećanje depresije i anksioznosti

ZNACI I SIMPTOMI UMERENE I TEŠKE POVREDE MOZGA

OSNOVNI SIMPTOMI

-) Gubitak svesti u trajanju od nekoliko minuta do nekoliko sati
-) Perzistentna glavobolja ili glavobolja koja se pogoršava
-) Ponavljane mučnine i povraćanje
-) Konvulzije
-) Dilatacija pupila (jedne ili obe)
-) Suženje u oči ili bistra sekrecija iz nosa
-) Nemogućnost buđenja iz sna
-) Slabost ili nemogućnost pomeranja prstiju na rukama i nogama
-) Gubitak koordinacije

KOGNITIVNI I PSIHIČKI SIMPTOMI

-) Duboka konfuzija
-) Agitacija i uznemirenost ili neobičajeno ponašanje
-) Nerazgovetan govor
-) Koma i drugi poremećaji svesti

1.2.2. KLASIFIKACIJA POVREDA MOZGA PREMA VREMENU NASTAJANJA

1-PRIMARNE LEZIJE MOZGA

2-SEKUNDARNE LEZIJE MOZGA

1.2.3. KLASIFIKACIJA POVREDA MOZGA PREMA ANATOMSKOJ LOKALIZACIJI I NEUROIMIDŽING PREZENTACIJI

1-EXTRA-AXIJALNE LEZIJE (događaju se u okviru lobanje, izvan mozga)

2-INTRA-AXIJALNE LEZIJE (zahvataju moždano tkivo)

3-FOKALNE LEZIJE

4-DIFUZNE LEZIJE (10)

1.2.4. KLASIFIKACIJA POVREDA MOZGA PREMA MEHANIZMU POVRE IVANJA

1-OTVORENE ILI PENETRANTNE

2-ZATVORENE ILI TUPE

1.3. EPIDEMIOLOGIJA

Problem sa pacijentima koji imaju umerenu traumatsku leziju mozga ogleda se u tome što veliki broj njih, nakon inicijalne obrade u urgentnom prijemu, biva otpušten ku i a da nije kompletno upotpunjena dokumentacija. Sa druge strane, oni koji dožive tešku traumatsku leziju mozga, umiru momentalno, ili tokom transporta u bolnicu, tako da ni u takvim situacijama dokumentacija nije kompletirana svim potrebnim podacima. Tokom vremena, kriterijumi za hospitalizaciju pacijenata sa traumatskom lezijom mozga su se menjali. Do pre nekoliko decenija, inicijalna dijagnostička procedura kod sumnje na traumatsku leziju mozga bila je Rtg lobanje. Ako bi se na osnovu nje pokazalo da nema preloma kostiju lobanje, povreda se nije smatrala teškom, pri emu su se potpuno gubile iz vida mogu e ozbiljne lezije intrakranijumskih struktura. Tek sa uvo enjem CT dijagnostike, ovakav inicijalni dijagnostički pristup kod pacijenata sa povredom mozga se izmenio (11,12). Me utim, i dalje su ostale različite definicije pojedinih podvrsta traumatske lezije mozga, tako da je i danas teško dati precizan i sveobuhvatan prikaz epidemiologije traumatskih lezija mozga.

1.4. MORTALITET

Godišnje se u USA hospitalizuje 200.000 pacijenata sa traumatskom lezijom mozga, pri emu je traumatska lezija mozga uzrok 40% svih smrtnih ishoda u traumi uopšte, odnosno 52.000 umrlih je od posledica teške povrede mozga (17 na 100.000 stanovnika).

Inicijalni GCS kao i težina same povrede mozga predstavljaju osnovne prognostičke parametre krajnjeg ishoda. Pri tome je mortalitet kod teške traumatske lezije mozga oko 33%, dok je kod umerene 2.5%.

1.5. PREVALENCA I INCIDENCA

Ta na prevalenca traumatske lezije mozga zapravo ne može biti precizno dokumentovana zbog toga što najveći broj pacijenata sa povredom mozga ne biva hospitalizovan. Grube procene ukazuju na to da na traumatsku leziju mozga otpada 1% ukupnog broja svih povreda.

1.5.1. VISOKO-RIZI NE POPULACIJE

-) Mlađe osobe (vodeći uzrok smrti u populaciji do 45 godina starosti, sa maksimalnom učestalošću između 15. i 25. godine života). Pedijatrijska populacija učestuje sa 20% u ukupnom broju TBI, pri čemu najčešće stradaju mala deca (uzrasta 0-4 godine starosti) (13,14).
-) Pripadnici nižih socijalnih društvenih slojeva
-) Osobe koje nisu u braku
-) Pripadnici malih etničkih grupa
-) Muškarci 2 do 3 puta češće doživljavaju TBI u odnosu na žene
-) Osobe sklone abuzusu i adiktivnim navikama
-) Osobe koje su prethodno već doživele povredu mozga

1.6. MEHANIZAM PUVRE IVANJA

Mehanizam zadobijanja TBI zavisi od niza faktora kao što su: pol, starost, profesija, rasna pripadnost, geografska lokacija, itd. Najčešći i mehanizmi nastanka traumatske lezije mozga su:

- J Saobraćajni udesi, koji su odgovorni za 50% nastanka svih traumatskih lezija mozga, pri čemu pešaci participiraju sa 20%!
- J Padovi predstavljaju drugi najčešći uzrok nastanka traumatskih lezija mozga. Oni participiraju sa 20-30% svih traumatskih lezija mozga
- J Povrede nanete vatrenim oružjem su treći najčešći uzrok (12%)
- J Povrede mozga vezane za profesiju čine 50% svih ovih povreda

1.7. PREVENCIJA NASTANKA TRAUMATSKE LEZIJE MOZGA

Podrazumeva nošenje zaštitne kacige za glavu kod biciklista i motociklista, kao i nultu toleranciju na konzumiranje alkoholnih pića tokom upravljanja motornim vozilima.

1.8. PATOFIZIOLOGIJA TRAUMATSKE LEZIJE MOZGA

U patogenezi traumatske lezije mozga razlikujemo dva izolovna i potpuno odvojena perioda: primarna lezija mozga i sekundarna lezija mozga.

1.8.1. PRIMARNA LEZIJA MOZGA

Primarna lezija mozga predstavlja fizičko oštećenje parenhima (moždano tkivo i krvnih sudova) i događa se u momentu povređivanja. Često je vrlo intenzivna, tako da može da ošteti koštane strukture i da prouzrokuje dalja oštećenja cerebrovaskularnih struktura i parenhima, koja nastaju impakcijom polomljene kosti u moždano tkivo. Primarna lezija može da bude *fokalna* ili *difuzna*.

Primarne lezije su izazvane dejstvom mehaničkih sila: angularne, rotacione, sile smicanja i translatorne sile (1). Od vrste, pravca, intenziteta i dužine dejstva sila, zavise karakteristike i težina primarne lezije mozga (1).

Shodno navedenom, najčešći mehanizmi povređivanja mozga su:

- J Dejstvo direktne sile (tupe sile) - IMPACT LOADING - podrazumeva sudar glave s vrstim predmetom pri opipljivoj brzini (direktno dejstvo tupe sile pri maloj brzini)
- J Dejstvo nagle, iznenadne sile - IMPULSIVE LOADING - iznenadni, neo ekivani pokret bez zna ajnog fizi kog kontakta
- J Dejstvo stati kog ili kvazistati kog optere enja- optere enje pri kome efekat brzine nije zna ajan
- J Dejstvo nagle akceleracije/deceleracije i rotacije, pri kojoj nastaju izuzetno teške difuzne lezije mozga

Direktna, tupa sila prouzrokuje traumatsku leziju mozga kombinovanim dejstvom kontaktnih i inercijalnih sila. Inercijalna sila nastaje kada se glava pokre e bez bilo kakve kontaktne sile, što dovodi do ubrzavanja glave. Kontaktna sila nastaje kada tupa, direktna sila deluje na glavu koja miruje. Stati ko i kvazistati ko optere enje je retko i nastaje kada sporokre u i objekat izaziva kompresivni efekat na glavu koja miruje, izazivaju i multiple kominutivne prelome kostiju lobanje, koje su dovoljne da izazovu fatalnu leziju mozga (6).

Kako kontaktne, tako i inercijalne sile, mogu da deformišu moždano tkivo izvan granica strukturne tolerancije, izazivaju i teško ili smrtonosno ošte enje mozga. Napinjanje moždanog tkiva je naj eš a deformacija prouzrokovana dejstvom mehani kih sila. Osim napinjanja, postoje još tri bazi na tipa tkivne deformacije:

- J KOMPRESIJA (TISSUE COMPRESSION)
- J RASTEZANJE (TISSUE STRETCHING)
- J SMICANJE (SHEARING) - tkivna deformacija nastaje kada tkivo klizi preko drugog tkiva (6)

Sve navedeno doprinosi smicanju i ošte enju aksona i krvnih sudova tj. mikro i neurovaskularnih struktura. Intracerebralno krvarenje je rezultat isticanja krvi iz rasepa na krvnim sudovima. Krvarenje u moždanom tkivu izaziva tzv. „*mass leziju*“, koja karakterise umereno teške i vrlo teške povrede mozga i zna ajno pogoršava ishod. *Mass lezija* nastaje kada udarna sila stvara iznenadnu rotaciju glave, prouzrokuju i klizaju e pokrete mozga unutar lobanjske duplje, u regijama gde je svod lobanje topografski oštar, grub, neravan (nasuprot temporalnom i frontalnom

režnju) (15). Ovakav pokret ozle uje, gnje i i kontuzuje parenhim mozga u važnim regionoma prouzrokuju i hemoragiju. Deterioracija neurološkog statusa ili nekontrolisana intrakranijalna hipertenzija sugerišu nastanak intrakranijalnog krvarenja (15), ili intracerebralnog krvarenja (hematoma). Intracerebralni hematoma (HIC) nastaje nakon coup-contreoup povrede. Ne razvija se odmah posle povrede, ve nakon slobodnog intervala razli itog trajanja. Patofiziologija odloženog formiranja hematoma nije u potpunosti jasna. Pretpostavljeni mehanizam je ošte enje hematoencefalne barijere (BBB) i gubitak autoregulacije u centru i neposrednoj okolini kontuzionog žarišta. Hipoksija, hiperkapnija i pove ani venski pritisak u zoni kontuzije i perikontuziono u penumbri potenciraju nastanak i ekspanziju hematoma (16). Pacijent sa HIC je inicijalno svestan, nakon „lucidnog“ intervala, dinamika stanja svesti se menja, razvijaju se znaci povišenog intrakranijalnog pritiska (ICP). Akutno pogoršanje neurološkog statusa, naj eš e je loš prognosti ki znak (16). Mnogo eš e, krvarenje se doga a unutar subarahnoidalnog prostora zbog hemoragi nog nagnje enja mozga i laceracije mikrovaskulature u subarahnoidalnom prostoru, prouzrokuju i nastanak traumatske subarahnoidalne hemoragije (tSAH). Traumatska SAH je pra ena vazospazmom, može da prouzrokuje komunikantni hidrocefalus, ako krvni produkti obstruišu villi arachnoidales, ili nekomunikantni hidrocefalus u slu aju opstrukcije tre e ili etvrte komore.

Cerebralna kontuzija nastaje kao kombinacija vaskularne i tkivne lezije. To je u biti „modrica“ (bruishing) unutar moždanog tkiva sa relativno lokalizovanim celularnim ošte enjem, hemoragijom i edemom. To može da bude zna ajan hemoragi ni region ili mala „ta kasta“ (point) kontuzija. Kona ni ishod zavisi od zahva enog regiona i veli ine kontuzionog žarišta, kao i od sledstvenih kompresivnih efekata (16).

Ruptura cerebralnih krvnih sudova i ekstravazacija krvi manifestuje se formiranjem hematoma, ija se podela bazira na njihovoj lokalizaciji. Epiduralni hematoma (HED) nastaje zbog nakupljanja krvi izme u lobanjske duplje i tvrde moždane ovojnice (dura mater). Naj eš e nastaje zbog laceracije srednje meningealne arterije (a. meningea media) i na kompjuterizovanoj tomografiji (CT) se odlikuje bikonveksnim ili lentikularnim oblikom. Naj eš a lokalizacija je parijetotemporalni ili

temporalni region mozga (15). Obično je praćen prelomom skvame temporalne kosti i isključivo nastaje na strani preloma. Ukoliko je bilateralni, prate i lokalizovani znaci mogu da izostanu. Najčešće je praćen minimalnim moždanim oštećenjem, a ukoliko je značajnih dimenzija, može da nastupi kompresija mozga i posledična ishemija. Može da izazove značajnu neurološku deterioraciju do besvesnog stanja nakon „lucidnog“ intervala, čije je trajanje različite dužine. Rana hirurška evakuacija obezbeđuje potpuni oporavak pacijenta (17). Pacijent sa HED je u besvesnom stanju nakon „lucidnog“ intervala. Ima znake povišenog ICP. Kompresija moždanog stabla i povišeni ICP izazivaju posledično povećanje sistemskog arterijskog pritiska (SAP) - Kušingov refleks. Kušingov refleks je neurogena sistemska hipertenzija, koja može da maskira hipovolemiju, te u postoperativnom periodu nastaje rizik od ishemijskog oštećenja mozga (16).

Subduralni hematoma (HSD) nastaje zbog nakupljanja krvi između tvrdih moždanih ovojnica i subarahnoidalne membrane iznad moždanog parenhima. Nastaje kao posledica lezije komunikantnih vena koje odvedu krv u sagitalni sinus. U neurotrumatologiji ima mnogo veću incidencu od epiduralnog hematoma, i predstavlja jednu trećinu vrlo teških povreda mozga (18). Lezije traumatskog HSD je hirurško (craniotomia simplex, ili craniotomia osteoplastica). Ima mnogo lošiju prognozu zbog zahvatanja moždanog tkiva. Može da komprimuje okolni moždani parenhim i da prouzrokuje pomeranje srednje linije (midline shift), što je pokazatelj lošeg ishoda (15). Hirurško lečenje sprovedeno u prvih 4-6 sati, povećava mogućnost oporavka (16). Kliničkom slikom dominira besvesno stanje, sa znacima patološke lateralizacije: proširena zenica, hemipareza, hemidecerebracija. Prisustvo ranog citotoksičnog edema mozga, znak je hipoksično/anoksične promene u mozgu (16).

Sledeći entitet primarne lezije mozga je difuzna aksonalna lezija (DAL). Zahvata difuzno, ceo mozak, prevažno aksoni u beloj masi. Najčešće je posledica saobraćajnog traumatizma. Nastaje dejstvom snažne akceleraciono-deceleracione sile i dejstvom rotacionih sila. Patoanatomski supstrat je ekstenzivna lezija neurona, posebno njihovih aksona. Na CT prezentaciji srećemo potpuni gubitak diferencijacije sive i bele mase. Lezija je najekstenzivnija na mestu gde je razlika u gustini najveća. Događa se na spoju bele i sive mase. Zahvata duboke strukture mozga i značajno

pogoršava ishod pacijenta, pove avaju i incidencu morbiditeta i mortaliteta (19,20). Klini kom slikom dominira koma zbog nishodne deaferencijacije i kidanja neuronskih veza u moždanom stablu. DAL se prema težini i dužinitrajanja kome klasifikuje na slede i na in:

- J BLAG OBLIK - dužina trajanja kome od 6-24h
- J UMEREN OBLIK - koma traje duže od 24h, bez pojave decerebracionih pokreta
- J TEŽAK OBLIK- koma traje duže od 24 h, pra ena je decerebracionim pokretima i/ili mlitavom oduzetoš u - atonija.

1.8.2. SEKUNDARNA LEZIJA MOZGA

Sekundarna lezija mozga je nemehani ko, odloženo ošte enje neuronske strukture i funkcije. Rezultat je kompleksnih procesa, koji prate i komplikuju primarnu leziju mozga, u narednim satima ili danima. Brojni sekundarni moždani insulti, kako intrakranijalni, tako i ekstrakranijalni ili sistemski, mogu da komplikuju primarno ošte eni mozak i da izazovu sekundarnu leziju mozga. Sekundarni, intrakranijalni moždani insulti su: cerebralni edem, hematomi, hidrocefalus, intrakranijalna hipertenzija, vazospazam, metaboli ki poreme aji, ekscitotoksi nost, toksi nost kalcijumovih jona, infekcija i konvulzije (21,22).

Sekundarni, sistemski moždani insulti su u svojoj biti uglavnom ishemijski. (21,23).

To su:

- J Hipotenzija (SAP 90mmHg)
- J Hipoksemija (PaO₂ 60mmHg; O₂ 90%)
- J Hipokapnija (PaCO₂ 35mmHg)
- J Hiperkapnija (PaCO₂ 45mmHg)
- J Hipertenzija (SAP 160mmHg ili srednji arterijski pritisak MAP 110mmHg)
- J Anemija (Hb 100g/L ili Hct 0.30)
- J Hiponatremija (serumski Na 142)

- J Hiperglikemija (serumska glukoza 10mmol/L)
- J Hipoglikemija (serumska glukoza 4.6mmol/L)
- J Acido-bazni poremećaji (acidoza pH 7.35; alkalozna pH 7.45)
- J Hipoosmolalnost (plazma osmolalnost 290mOsm/kg)
- J Groznica (temperatura 36.5)
- J Hipotermija (temperatura 35.5°C)

Za razliku od oštećenja koja mozak trpi tokom povreda, oštećenja koja spadaju u domen sekundarne moždane lezije je moguće prevenirati i sprečiti.

1.8.3. HEMODINAMSKE I METABOLIČKE PROMENE NAKON TRAUMATSKE LEZIJE MOZGA

Patološke hemodinamske promene naglašavaju moždanu disfunkciju, zato što indukuju cerebralnu ishemiju, koja je ova komplikacija teških traumatskih lezija mozga (24). Cerebralna ishemija je prediktor lošeg ishoda i ishemijske lezije su prisutne post-mortem kod većine pacijenata koji su umrli zbog traumatske lezije mozga (25). Incidenca hipotenzije i hipoksije je kritična za razvoj cerebralne ishemije nakon traumatske lezije mozga i glavna je determinanta lošeg ishoda (24). Tokom traumatske lezije mozga, cerebralni krvni protok (CBF) se približava ishemijskim vrednostima i opadanje cerebralnog krvnog protoka je čak veće u okolini kontuzije i epiduralnog hematoma (26-28). Shodno iznetom, hemodinamski status pacijenta sa traumatskom lezijom mozga karakteriše letalna trijada: hipotenzija, deterioracija cerebralnog krvnog protoka i povećana osetljivost leđiranog moždanog tkiva na ishemiju. Uspostavljanje normalnog krvnog pritiska, normalnog cerebralnog perfuzionog pritiska (CPP) i održavanje adekvatnog cerebralnog krvnog protoka ključni su za preživljavanje pacijenata nakon trauma mozga (29).

U fiziološkim uslovima cerebralni krvni protok je proporcionalan cerebralnom perfuzionom pritisku (CPP), a obrnuto proporcionalan cerebralnoj vaskularnoj rezistenci (CVR) (24). Cerebralni perfuzioni pritisak (CPP) je glavna determinanta cerebralnog krvnog protoka (30) i on predstavlja razliku između srednjeg arterijskog

pritiska (MAP) i intrakranijalnog pritiska (ICP). Fiziološki nivoi intrakranijalnog pritiska su 15mmHg.

Tokom teške trauma mozga, događaju se značajne promene CPP zbog dvostrukog insulta. Prvo, MAP značajno pada, kao posledica hipotenzije i hemodinamske nestabilnosti, dok ICP dramatično raste prouzrokujući i intrakranijalnu hipertenziju. Intrakranijalna hipertenzija je posredovana pletorom zbog ekstravazacije krvi iz cerebralnih krvnih sudova, vazogenim edemom zbog disrupcije hematoencefalne barijere, što rezultira ekstravazacijom tečnosti u ekstracelularni prostor mozga i posledičnim stvaranjem citotoksičnog edema mozga (31). Aktivacija inflamatorne kaskade - mikrogljalna aktivacija, leukocitna i limfocitna migracija i produkcija vazoaktivnih medijatora ima značajan i dodatni doprinos u nastanku cerebralnog edema i daljnjem napredovanju intrakranijalne hipertenzije (32). Pad MAP i istovremeni nagli porast ICP značajno redukuju CPP. U fiziološkim uslovima fluktuacije CPP, u rasponu od 50-150mmHg, su kompenzovane promenama cerebralne vaskularne rezistencije (CVR), u cilju održavanja adekvatnog cerebralnog krvnog protoka, koji štiti mozak od ishemijskih insulta. Ovaj fiziološki kompenzatorni mehanizam se naziva "cerebralna autoregulacija" (33).

Cerebralni krvni protok varira u zavisnosti od metaboličkih zahteva mozga. Nakon traumatske lezije mozga mehanizam autoregulacije je kompromitovan, te je cerebralni krvni protok vrlo osetljiv na promene CPP, koji je dramatično pogoršan. Znači, pad CPP i gubitak kompenzatornih mehanizama dovode do deterioracije cerebralnog krvnog protoka, koji precipitira nastanak cerebralne ishemije. Ishemijske promene, nastale na ovaj način, dodatno su komplikovane vazospazmom u glavnim cerebralnim krvnim sudovima. Vazospazam dodatno kompromituje već kompromitovanu cerebralnu perfuziju (34). Sve navedene ishemijske promene su dodatno komplikovane cerebralnim edemom, koji nastaje zbog poremećaja jonskog gradijenta i narušenom oksidativnom fosforilacijom. U cilju kompenzacije nastalih promena i u cilju stvaranja ATP-a, nastaje intenzivna glikoliza i divertovanje metabolizma ka anaerobnim uslovima. Anaerobni metabolizam prouzrokuje ekscesivnu produkciju laktata i stvaranje laktat acidoze. Visok nivo laktata predisponira disfunkciju neurona. Laktat acidoza, oštećeni transmembranski transport,

disrupcija hematoencefalne barijere i cerebralni edem su nezavisni prediktori lošeg ishoda (24).

1.8.4. EKSCITOTOKSI NOST NAKON TRAUMATSKE LEZIJE MOZGA

Termin ekscitotoksi nost se odnosi na programiranu neuronsku deterioraciju (nekrozu ili apoptozu), prouzrokovanu oslobađanjem ekscitatornih aminokiselina, prevažno glutamata, u sinaptičkim i ekstrasinaptičkim regionima (intersticijski prostor), gdje ispoljavaju svoje neurotoksično dejstvo (35). Ekscitotoksi nost je ključni mehanizam neuronske degeneracije i akutnih i hroničnih neurodegenerativnih poremećaja, uključujući i traumu mozga (35). Ekscitotoksi nost izaziva kako nekrozu, tako i apoptozu neurona (36). Karakteristična je perzistentna depolarizacija neuronskih elija, praćena poremećajem jonske razmene na membranama neurona (37). Pokušaj lediranih elija da uspostave normalan jonski gradijent, povećava metaboličke zahteve lediranog mozga, za produkcijom dovoljne količine ATP-a, koji je neophodan za ponovno uspostavljanje jonske homeostaze. Međutim, onesposobljene elije ne mogu stvarati ATP zbog kompromitovanog cerebralnog krvnog protoka, posledice redukovane tkivne perfuzije i oksigenacije i progresivno kompromitovane mitohondrijalne funkcije (38).

Disregulacija jonske pumpe izaziva masivan influks kalcijumovih jona. Smatra se da je upravo todevastirajućim elementom ekscitotoksi nosti. Gubitak homeostaze kalcijumovog jona, prouzrokuje oštećenje aksona, što kulminira neuronskom apoptozom. Prekid kalcijumske homeostaze u elijama je centralni mehanizam kojim ekscitotoksi nost doprinosi aktivaciji patoloških kaskada, koje karakterišu sekundarnu leziju mozga - oksidativni stres, mitohondrijalna disfunkcija i degradacija citoskeleta (24,39). Dodatno, istovremeni influks natrijumovih jona, doprinosi daljem celularnom oštećenju, jer prouzrokuje pasivnu difuziju molekula vode u neuronske elije, izazivajući i vakuolizaciju elija i citotoksični edem (40,41).

Smatra se da visoke ekstracelularne koncentracije glutamata potenciraju ekscitotoksi nost depolarizacijom susednih elija. Potencijalni izvor visokih ekstracelularnih koncentracija glutamata je ekscitotoksični egzocitoza glutamata u

sinapti ke pukotine, što rezultira naletom glutamata u sinapti ke i ekstrasinapti ke prostore (42).

Nivoi glutamata u sinapti kom i ekstrasinapti kom prostoru, regulisani su mehanizmom osloba anja i ponovnog preuzimanja, zato što se glutamat ne metaboliše ekstracelularnim enzimima (43). Prema tome, poreme aj aktivnosti glutamatnih prenosilaca, ima zna aja u akumulaciji glutamata u ekstracelularnom prostoru i nastanku ekscitotoksi nosti. Postoje dva tipa glutamatnih prenosilaca: neuronski i astrocitni (43-45). Ve inu transportne aktivnosti obavljaju astrocitni prenosiooci. Smanjenje astrocitne glutamatne transportne aktivnosti korelira sa visokim nivoima glutamata u crebrospinalnoj te nosti (CSF), nakon povrede mozga (46).

Povišene koncentracije glutamata propagiraju neurotoksi nost aktivacijom jonotropnih i metabotropnih glutamatnih receptora. Razlikujemo tri tipa jonotropnih receptora od kojih su N-methyl-D-aspartat receptori (NMDA receptori) klju ni u genezi ekscitotoksi nosti. Metabotropni glutamatni receptori (mGluRs) sa svoja tri tipa, tako e, posreduju u nastanku ekscitotoksi nosti. To su protein G-vezuju i receptori koji posreduju u nastanku neurotoksi nosti remete i homeostazu kalcijum jona i nishodnom regulacijom astrocitnih glutamatnih prenosilaca (47).

1.8.5. ULOGA SLOBODNIH RADIKALA NAKON TRAUMATSKE LEZIJE MOZGA

Jedan od bitnih aspekata sekundarne lezije mozga je stvaranje kiseonih i azotnih slobodnih radikala, koji su involvirani u patogenezu ošte enja cerebrovaskularnih struktura,. Prema definiciji, slobodni radikal je bilo koja hemijska vrsta sposobna da nezavisno egzistira i koja sadrži jedan ili više nesparenih elektrona (48). Ošte enja nastala stvaranjem slobodnih radikala, posledica su aktivacije membranske lipidne peroksidaze. Lipidna membranska peroksidacija je ujedno i jedan od naj eš e prou avanih mehanizama oksidativnog stresa i posledi nog ošte enja neurona. Smatra se da je endogeno gvož e, kojim je bogat centralni nervni sistem, jednim delom odgovorno za pove anu osetljivost mozga na oksidativni stres, posebno lipidnu peroksidaciju (49). Acidoza i hemoragija narušavaju homeostazu gvož a nakon traume mozga.

1.8.6. MITOHONDRIJALNA DISFUNKCIJA NAKON TRAUMATSKE LEZIJE MOZGA

Mitohondrijalno oštećenje i posledice na disfunkciju, prominentna je patologija nakon traumatske lezije mozga. Precipitirana je glutamatnom neurotoksičnošću. Postraumatsko ekscitativno oslobađanje glutamata i aktivacija NMDA receptora izaziva navalu kalcijumovih jona i intracelularnu akumulaciju kalcijuma. Istovremeno se javlja i mitohondrijalni kalcijumski „overload“, što mitohondrije čini još senzitivnijim na dalja oštećenja. Disregulacija kalcijumske homeostaze pogoršava već postojeću u mitohondrijalnu disfunkciju i posledice ni energetski deficit. Prepunjenost mitohondrija kalcijumom indukuje oksidativni stres i stvaranje kiseonik i azotnih slobodnih radikala, te mitohondrija istovremeno postaje glavni izvor slobodnih radikala i ciljani medijum za slobodne radikale. Ovim mehanizmom je inicirana lipidna peroksidacija i proteinska modifikacija, što rezultira ireverzibilnim gubitkom mitohondrijalnih funkcija: respiracije, oksidativne fosforilacije i jonskog transporta (50). Status mitohondrijalnih funkcija determiniše mod neuronske smrti- nekrozu ili apoptozu (51).

1.8.7. KALPAINOM POSREDOVANA PROTEOLIZA NAKON TRAUMATSKE LEZIJE MOZGA

Kalpaini su kalcijum-zavisne cisteinil/tiol intracelularne proteaze, koje funkcionišu pri neutralnom pH (52) i veruje se da su važni medijatori celularnog oštećenja nakon traumatske lezije mozga (53). Omiljeni supstrat za dejstvo kalpaina su proteini citoskeleta- spektrin, neurofilament i MAP2 proteini (54). Degradacijom ovih strukturnih proteina nastaje definitivno oštećenje aksona.

1.9. BIOHEMIJSKI MARKERI CEREBRALNOG OŠTEĆENJA

Poslednjih nekoliko decenija je obeležilo intenzivno interesovanje za biohemijske markere cerebralnog oštećenja kako u eksperimentalnoj (55), tako i u

klinički neurotraumatologiji (56). Biohemijski markeri cerebralnog oštećenja moraju da budu senzitivni i visoko specifični za moždano tkivo. Na osnovu brojnih kliničkih studija protein S100B i neuron specifična enolaza, su obe važni markeri u predikciji, kako ranog, tako i dugoročnog ishoda nakon traumatske lezije mozga.

1.9.1. TKIVNI MARKERI

1.9.1.1. PROTEIN S100B

Protein S100B je izolovan iz govećeg mozga pre više od 50 godina (57). To je mali citosolni dimerni protein kalcijum-vezujućeg tipa (56,58), sa prosečnom molekulskom masom od 21 kDa (59), koji egzistira u različitim formama u zavisnosti od strukture svojih lanaca. Beta (β) oblik koji se naziva 100B, nalazi se primarno u citoplazmi astroglialnih i Švanovih ćelija. Protein S100B je visoko specifičan za tkivo centralnog nervnog sistema (CNS), kao i za ćelije malignog melanoma (56). Međutim, ovaj marker se nalazi i u ćelijama drugih tkiva izvan CNS-a, kao što su adipociti i hondrociti (59). Za razliku od drugih markera, protein S100B može da se izlučuje aktivno u ekstracelularni prostor i da se oslobađa pasivno nakon ćelijske smrti (60). Naziv je dobio zbog svoje 100% rastvorljivosti u zasićenom rastvoru amonijum sulfata (60).

Prisustvo proteina S100B u cirkulaciji može da indikuje oštećenje mozga i povećanu permeabilnost hematoencefalne barijere. Pik koncentracija se događa nakon 20 minuta, metaboliše se preko bubrega i izlučuje urinom (poluživot je od 30 do 113 minuta) (61). Može da se meri u arterijskoj i venskoj krvi, hemolizane utiče na njega i ostaje stabilan satima. Uzorkovanje ne zahteva centrifugiranje i momentalno zamrzavanje uzoraka (semplova) (61). Visoki nivoi proteina S100B se detektuju nakon traumatske lezije mozga, moždanog ili srčanog udara, subarahnoidalne hemoragije i postoperativno nakon kardiohirurških intervencija, ukoliko su istopratene neurološkim komplikacijama (56). Visoki nivoi proteina S100B se sreću i kod pacijenata sa hemoragijskim šokom, u zavisnosti od težine šoka i hipoperfuzije (62). Bazični mehanizam koji dovodi do porasta nivoa proteina S100B nakon traumatske

lezije mozga ostaje nepoznat. Ostaje nejasno da li se protein osloba a zbog ireverzibilnog elijskog ošte enja ili je pokazatelj težine povrede.

Kod teških traumatskih lezija mozga protein S100B korelira sa kratkoro nim ishodom (umrli ili preživeli), funkcionalnom prognozom unutar 6 meseci i sa nalazima na kompjuterizovanoj tomografiji, koji su skorovani prema Maršalovoj CT klasifikaciji, ali i sa težinom povrede, skorovane ISS skorom (56,63,64). Serumski nivoi proteina S100B, procenjeni u prvim satima nakon teške traumatske lezije mozga su bolji prediktori dugoro nog ishoda procenjenog GOS skorom, u odnosu na GCS skor i Maršalovu CT klasifikaciju (65). Obzirom da protein S100B ima poluživot oko 2 sata, povišeni nivoi zbog primarnog ošte enja mozga bi trebali da se vrate na bazalne nivoe u narednih 12 do 24 sata (56). Protein S100B je senzitivni marker za ranu predikciju razvoja intracerebralne hemoragije (ICH) (66).

Povišene serumske vrednosti proteina S100B su detektovane i kod pacijenata sa multiplom traumom bez traumatske lezije mozga (67,68). Zbog toga se protein S100B evaluira kao prediktivni marker fatalnog ishoda nakon teške traumatske lezije mozga, sa ili bez udružene multiple trauma. Dokazano je da je protein S100B senzitivni biomarker fatalnog ishoda u pacijenata sa izolovanom traumatskom lezijom mozga, isto kao i kod pacijenata sa multiplom traumom koja je udružena sa traumatskom lezijom mozga (69).

1.9.1.2. NEURON SPECIFI NA ENOLAZA (NSE)

Neuron specifi nu enolazu (NSE) su prvi put opisali Moore i McGregor 1965. godine (70). Neuron specifi na enolaza je izoenzim glikoliti kog enzima enolaze sa molekulskom masom od 78 kDa i biološkim poluživotom od 48 sati (71). NSE konvertuje 2-fosfo-D glicerat u fosfoenolpiruvat. Funkcionalno je aktivan kao heterodimer sa , i subjedinicama. Lokalizovan je predominantno u citoplazmi neurona (izoenzim -), te je jedini marker koji direktno procenjuje funkcionalno ošte enje neurona. Nalazi se, tako e, u elijama sa neuroendokrinom diferencijacijom (izoenzim -) (72) i u neodre enim retkim tumorima kao što su mikrocelularni karcinom plu a, neuroblastom i melanom. Tako e se nalazi i u trombocitima i

eritrocitima (73). Eritrociti sadrže velike količine NSE i hemoliza prouzrokuje značajan porast NSE u krvi (72). Pasivno se oslobađa nakon celularne destrukcije, On se ne sekretuje aktivno u ekstracelularni prostor. Klinički, neuron specifična enolaza (NSE) je marker neuronskog oštećenja, a njegove povišene serumske koncentracije se detektuju nakon traumatske lezije mozga. Dokazano je da povišene serumske koncentracije NSE koreliraju sa lošim ishodom i kliničkim komplikacijama u jedinicama intenzivne terapije, nakon traume mozga i multiple trauma (74,75). Kod većine pacijenata sa traumatskom lezijom mozga, naročito, teškom, NSE nivoi se održavaju u visokim vrednostima, ili se mogu pratiti sekundarni pikovi njegovih koncentracija zbog razvoja sekundarne lezije mozga. Dodatno, kod pacijenata sa ekstenzivnim moždanim lezijama i brojnim sekundarnim lezijama, nivoi NSE su perzistentno povišeni. Zbog toga, NSE nivoi ne reflektuju samo ekstenzivnost primarne lezije mozga, već i progresiju sekundarnog oštećenja. Zbog svega navedenog NSE ima odličan teoretski potencijal kao prediktor dugoročnih ishoda i terapijski indikator u neurološkim i neurohirurškim jedinicama intenzivne terapije (76,77).

1.9.1.3. GLIJALNI VLAKNASTI KISELINSKI PROTEIN (GLIAL FIBRILLARY ACIDIC PROTEIN-GFAP)

GFAP je prelazni filamentarni monomerni protein sa prosečnom molekulskom masom od 40 do 53kDa (78,79). Sastavni je deo citoskeleta astroglije i nalazi se isključivo u CNS, zbog čega je visoko specifičan za moždano tkivo (79).

Merenje koncentracija GFAP u likvoru, prema brojnim studijama, je specifičan indikator anomalija CNS (64,78). Visoki nivoi GFAP u krvi se sreću nakon inzultata i u korelaciji su sa funkcionalnim ishodom (80).

GFAP se oslobađa u cirkulaciju brzo nakon trauma mozga. U vezi je sa težinom traumatske lezije mozga, skorovane Maršalovom CT klasifikacijom i prisustvom intracerebralne hemoragije (ICH). Značajno je viši u pacijenata sa primarno fatalnim ishodom i lošijim neurološkim ishodom, procenjenim GOS skorom. Ne oslobađa se nakon multiple trauma udružene sa traumatskom lezijom mozga (79).

1.9.1.4. KREATIN KINAZA BB

Moždani izoenzim kreatin kinaza CKBB je izoforma kreatin kinaze koja se nalazi u CNS. Molekulska masa je od 40 do 53 kDa (78). Locirana je u astrocitima i osloba a se nakon anatomske lezije moždanog tkiva. Serumski nivoi rastu tokom prvih sati nakon trauma i brzo padaju, ukoliko nema kontinuiranog osloba anja enzima. CKBB se nalazi i u drugim organima, velikoj površini tankih creva, prostati, pankreasu, uterusu, jetri i slezini. CKBB se u fiziološkim uslovima ne nalazi u eritrocitima (78).

Razli ite klini ke situacije, kao što su sr ani zastoj i subarahnoidalna hemoragija (SAH), prouzrokuju osloba anje CKBB u likvor (81). Visoke serumske vrednosti CKBB nalazimo, tako e, kod adenokarcinoma prostate, dojke, ovarijuma, kolona i drugih adenokarcinoma gastrointestinalnog trakta i kod mikrocelularnog anaplasi nog karcinoma plu a.

Studije na pacijentima sa traumatskom lezijom mozga su otkrile korelaciju težine povrede procenjene GCS skorom sa serumskim nivoima CKBB. Me utim senzitivnost i specifi nost serumskih nivoa CKBB kao prediktora moždane lezije ostaje kontroverzno (78).

1.9.1.5. MOŽDANI NEUROTROPNI FAKTOR (BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR-BDNF)

BDNF je klju ni molekul neuronske plasti nosti (82). Nalazi se u mnogim tipovima elija, uklju uju i neurone i glijalne elije. Poja ana ekspresija BDNF u CNS, kao odgovor na razli ite stimulse, sugeriše neuroprotektivnu ulogu ovog faktora. ini se da je inflamatorni odgovor involviran u poja anu ekspresiju BDNF (83). Studije su pokazale visoke serumske nivoe BDNF u prvim satima nakon povrede mozga, i korelaciju serumskih nivoa BDNF i fatalnog ishoda nakon izolovane teške traumatske lezije mozga (84).

1.9.1.6. OSNOVNI PROTEIN MIJELINA (MIELIN BASIC PROTEIN- MBP)

MBP je specifični protein mijelina sa molekularnom težinom od 18.5 kDa. Može da se oslobodi u cirkulaciju nakon povrede mozga ili kod demijelinizacionih bolesti (78). Serumske i likvorske koncentracije nalazimo kod dece, kod koje sumnjamo na traumu mozga. MBP je povišen kod pacijenata sa teškom traumom mozga i u vezi je sa stepenom težine i mortalitetom (78).

1.9.2. MARKERI PROTEOLIZE I EKSCITOTOKSICITOST

glijska ekscitotoksičnost je ključni događaj u patofiziologiji traumatske lezije mozga. Obzirom da je dobro poznato da se brzo nakon moždane lezije i glijskog oštećenja, oslobađa glutamat, ekscitatorna aminokiselina, da visoke koncentracije glutamata prouzrokuju depolarizaciju susjednih glija, veruje se da je oslobađanje glutamata glavni mehanizam i ključni mehanizam glijske destrukcije (85). Deo ovih procesa se odvija posredstvom NMDA receptora (86).

Influks kalcijuma u gliju, trigeruje reakcije, koje naizmenično aktiviraju kalcijum-zavisne enzime. Kaspaza-3 je član kaspaza porodice cistein proteaza koja može da indukuje apoptotične mehanizme. Porast aktivnosti kaspaze-3 isto kao i kalpaina su dokumentovani, *in vivo*, nakon moždane trauma. -spektrin je glavni aktivni supstrat kalpaina i kaspaza-3 cistein proteaza i produkti degradacije -II-spektrina bi mogli da budu biomarkeri, u kontekstu traumatske lezije mozga (87). Pineda je u likvoru detektovao povišene koncentracije -II-spektrin degradacionih produkata, koji koreliraju sa težinom povrede, CT prezentacijom i funkcionalnim ishodom nakon traumatske lezije mozga (88). Mehanizmi glijske smrti nakon traumatske lezije mozga predstavljaju kontinuum između apoptotičnih i nekrotičnih puteva (89).

1.9.3. MARKERI GLIJSKE SMRTI

1.9.3.1. MARKERI APOPTOZE

Na osnovu brojnih studija i saopštenja, sve je jasnije, da se nakon traumatske lezije mozga događa apoptoza (87). Početak apoptotičke glijske smrti je aktiviran spoljašnjim i unutrašnjim putevima. Unutrašnji put započinje oslobađanjem citohroma

iz intermembranskog prostora mitohondrije u citosol, prouzrokuju i aktivaciju kaspaza kaskade i amplifikaciju apoptotičnog signala. Vrednosti citohroma c su visoke u likvoru dece nakon povrede mozga (90). S druge strane, spoljašnji put može da bude aktiviran vezivanjem za Fas/Apo-1/CD95 receptor transmembranske elijske površine, receptor-1 tumorskog faktora nekroze (TNF-1), DR3, DR4 i DR5 i njihove odgovarajuće ligande (91,92). Fas ligand (FasL) vezuje se za Fas receptor, što rezultira multimerizacijom, privlačenjem adaptornih molekula i formiranjem kaspaza aktivnog kompleksa-receptor i njegov ligand (Fas/FasL) su ključni regulatori apoptoze (93). Kod pacijenata nakon traume mozga u serumu su detektovani visoki nivoi solubilne forme Fas receptora i TNF- α , međutim, nije utvrđena korelacija sa fatalnim ishodom (94).

1.9.3.2. PLAZMA DNK

Signifikantni porast DNK sekvenci u cirkulaciji detektovan je u traumatizovanih pacijenata i prikazano je da su obe avaj i biomarkeri za kvalifikovanje težine povrede. Porast koncentracija plazmatske DNK korelira sa stepenom težine povrede i razvojem posttraumatskih komplikacija (95,96). Plazmatski DNA je proučavan i kao prediktivni marker fatalnog ishoda nakon teške traumatske lezije mozga. Pokazano je da izuzetno visoke koncentracije DNK koreliraju s mortalitetom. Korelacija između DNK koncentracija i prisustva udruženih ekstrakranijalnih povreda nije pronađena (97).

1.9.4. INFLAMATORNI MARKERI

Tokom patofizioloških zbivanja koja karakterišu traumatsku leziju mozga, događa se i intenzivan sistemski inflamatorni odgovor, koji utiče na leđirano moždano tkivo. Odgovor na intenzivan inflamatorni stres uključuje aktivaciju komplementa i ushodnu regulaciju adhesivnih molekula na endotelnim elijama krvnih sudova, praveću akumulacijom neutrofila i produkcijom citokina (98). Uloga inflamatornih medijatora u razvoju sekundarne lezije je predmet brojnih istraživanja, medijatori su brojni, uključujući i citokine. Među citokinima, prvenstveno su značajni interleukin 1 (IL-1), tumorski faktor nekroze (TNF), interleukin 6 (IL-6) i

interleukin 8 (IL-8) (86,98,99). Interleukin 8 (IL-8) je jedan od glavnih citokina involviran u patofiziologiju traumatske lezije mozga. Produkuju ga različite vrste ćelija, uključujući i neutrofile, endotelne ćelije, astrociti, mikroglialne ćelije. Oslobođanje IL-8 stimulišu drugi citokini, IL-1, ishemija-reperfuzija fenomen, koji je ujedno i osnovni mehanizam oksidativnog posttraumatskog stresa. Mnoge eksperimentalne studije sugerišu da IL-8 igra ključnu ulogu u inflamatornom odgovoru tokom traumatske lezije mozga (98). Studije na humanoj populaciji takođe, sugerišu da su plazma nivoi IL-8 prediktivni parametar mortaliteta u teškoj izolovanoj traumatskoj leziji mozga (98,99).

Astrociti i mikroglija, ubrzo nakon traume, oslobađaju IL-1 i TNF, prouzrokuju i dodatno oslobađanje citokina i stvaranje perifernih medijatora imunog sistema. Kliničke studije su prikazale visoke nivoe TNF u pacijenata sa traumatskom lezijom mozga (86,94). Uloga IL-6 nije u potpunosti jasna, zbog toga što ima i anti i proinflamatornu aktivnost. Visoke vrednosti IL-6 u plazmi i likvoru se nalaze nakon traume mozga (86). IL-6 ima sposobnost da prouzrokuje sekreciju vazopresina i verovatno je involviran u patogenezu sindroma neadekvatne sekrecije antidiuretičkog hormona (SIADH) nakon traume mozga (100).

1.9.5. MARKERI OKSIDATIVNOG STRESA

Čini se da je oksidativni stres ključni događaj u posttraumatskoj degeneraciji neurona. Posttraumatski stres označava povećanu produkciju slobodnih radikala, koji se stvaraju i tokom normalnog aerobnog metabolizma i u fiziološkim koncentracijama nemaju destruktivne efekte na ćelije. Međutim, u akutnoj fazi traume, prouzrokovane hipoperfuzijom i ćelijskom ishemijom, povećane koncentracije slobodnih radikala, prouzrokuju strukturnu nestabilnost mnogih molekularnih komponenti različitih ćelija. Moždano tkivo je naročito osetljivo na oksidativni stres, zbog visokih zahteva za kiseonikom, intenzivne produkcije slobodnih radikala i visokih nivoa prelaznih metala, kao što je gvožđe, koje može da katalizuje produkciju slobodnih radikala. Osim toga, membrane neurona imaju mnoštvo polinezasićenih masnih kiselina, koje su izvor lipidnih peroksidacionih reakcija (101). Membranska lipidna peroksidacija

pokrenuta slobodnim radikalima je vrlo česta u pacijenata sa povredom mozga. Endotelne membrane postaju disfunkcionalne i nastaju liza i endotelna smrt (85). Slobodni radikali lediraju i endotelne ćelije, i na taj način doprinose nastanku vazogenog i citotoksičnog edema mozga (86). Kada je tkivo izloženo oksidativnom stresu, povećana je aktivnost i ekspresija antioksidantnih enzima. Superoksid dismutaza (SOD) i glutation peroksidaza Gpx su cerebralni antioksidansi.

1.9.6. MARKERI VASKULARNE LEZIJE

Von Willebrandov faktor (VWF) je marker endotelne lezije i njegova koncentracija raste kao odgovor na različite stimuluse (102). Ovaj faktor je adhezivni protein koji brzo započinje i propagira formiranje ugruška na mestu vaskularne lezije, interakcijom sa komponentama ekstracelularnog matriksa i trombocitnih receptora (103). Nedavno sprovedene studije su korelirale plazmatske nivoe VWF sa prognozom nakon traume. Yokota i saradnici su ispitivali vezu trombomodulina i VWF sa teškom traumom mozga (102) i zaključili su da su oba markera dobri indikatori traume mozga. Studija koja je procenjivala koagulaciju i fibrinolizu u populaciji dece nakon traume mozga je obelodanila intenzivnu hiperkoagulabilnost u prvih 24 sata, sa značajnim porastom VWF i pikom fibrinogena u drugoj nedelji (104). De Oliveira i saradnici su proučavali ulogu VWF kao potencijalnog prognostičkog markera u pacijenata sa teškom traumom mozga, porede i plazma nivoe VWF sa kliničkim dijagnostičkim kriterijumima i imidžnim dijagnostičkim kriterijumima u predikciji ranog ishoda (umrli ili preživeli). Studija je pokazala da plazma nivoi VWF rastu značajno nakon teške traume mozga i u korelaciju su sa Maršalovom CT klasifikacijom, sugerišu i da VWF može da bude prediktor lošeg ishoda (105).

Matriks-metaloproteinaze (MMPs) su cink zavisne endopeptidaze odgovorne za degradaciju većine komponenti ekstracelularnog matriksa: kolagena, fibronektina i elastina. Tokom normalnog fiziološkog razvoja i diferencijacije ćelija, MMPs su neophodne, takođe, za permissivnu ćelijsku migraciju (106). Suehiro i saradnici su referisali povišene nivoe MMP-9 u akutnoj fazi nakon traumatske lezije mozga, koje koreliraju sa visokim nivoima IL-6, ukazuju i na činjenicu da bi MMP-9 mogao da

igra značajnu ulogu u leziji mozga i da je povezan sa posttraumatskim inflamatornim odgovorom (107).

Uloga endotelina 1 (Et-1), vazoaktivnog peptida, vrlo potentnog u deterioraciji moždane perfuzije nakon traume, ostaje neizvesna (108).

1.9.7. PROTEINI ELIJSKOG STRESA

HSP (Heat shock proteins) su dobro poznati molekuli koji igraju značajnu ulogu u sklapanju i rasklapanju proteina, kao i u stvaranju i rastvaranju proteinskih kompleksa. U sklopu svojih pomoćnih funkcija neki od ovih proteina se nazivaju molekuli pratioци, pošto štite ćeliju od oštećenja od okolnog stresa. Imenuju se prema svojoj molekularnoj težini. Familija Hsp70kDa reguliše procese u mozgu koji se događaju u normalnim uslovima i u uslovima stresa. Hsp 70 može da bude pokrenut serijom patoloških stimulusa, kao što su: ishemija, ekscitotoksičnost ili inflamatorni odgovor (109).

Hsp72, član familije Hsp70, može da se detektuje u serumu pacijenata sa teškom traumom mozga, već 30 minuta nakon traume, i njegovi visoki nivoi su udruženi sa dobrim ishodom nakon trauma (110).

1.9.8. NEUROENDOKRINI MARKERI

Različite studije u poslednjih nekoliko godina su ukazale na činjenicu da je hipopituitarizam česta komplikacija nakon traumatske lezije mozga. Kod značajnog procenta pacijenata (23-69%) se manifestuju različiti stepeni hipopituitarizma, tokom 12 meseci nakon traumatske lezije mozga (111). Deficit hormona rasta, najčešći je oblik hipopituitarizma, koji se javlja sam ili u kombinaciji sa drugim hipopituitarnim deficijencijama (112). Deficijencija luteinizirajućeg hormona (LH) i folikulostimulirajućeg hormona (FSH) je mnogo češća nego deficijencija adrenokortikotropnog hormona (ACTH), koja je na dalje, mnogo češća nego deficijencija tireostimulirajućeg hormona (TSH) (113). Nedavne studije su pokazale da različiti inflamatorni medijatori, citokini i slobodni radikali, menjaju endokrinu funkciju tokom akutne faze nakon traume mozga (114).

Hiperprolaktinemija se javlja kod više od 50% pacijenata u akutnoj posttraumatskoj fazi. Dokaz o negativnoj korelaciji između koncentracija prolaktina i težine povrede mozga, sugeriše da posttraumatsko oslobođanje prolaktina ima dobar prognostički značaj (100).

1.10. NEURORADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA TRAUMATSKE LEZIJE MOZGA

Neuroradiološka dijagnostika pacijenata sa povredom glave obuhvata nativne radiografije i kompjuterizovanu tomografiju (CT).

1.10.1. NATIVNE RADIOGRAFIJE

Nativne radiografije obuhvataju snimanje glave i vratne kralježnice, dok je kod pacijenta sa multiplom traumom, koja je udružena sa povredom glave neophodno uiniti i dodatnu dijagnostiku koja podrazumeva nativnu radiografiju grudnog koša, karlice i ekstremiteta.

Indikacije za nativne radiografije lobanje su:

-) podaci o postojanju gubitka svesti,
-) krvni podlivi i laceracije poglavine,
-) fokalni neurološki deficit,
-) poremećeno stanje svesti,
-) teškoće u proceni stanja svesti pacijenta (mala deca, uzimanje lekova, alkohola i sl.),
-) nazo i otolikvoreja
-) glavobolja i povraćanje,
-) nejasan poremećaj stanja svesti

Standardne radiografije lobanje obuhvataju anteriorno-posteriorni, lateralni i poluaksijalni (Towne) snimak u cilju prikazivanja skvame okcipitalne kosti do velikog otvora. Zadatak nativnih radiografija lobanje jeste da se ustanovi postojanje preloma i utvrdi da li postoji utisnuta fragmenata ili ne postoji. Veoma je bitno razlikovanje linearnih preloma od normalnih nalaza na lobanji. Depresivna

fraktura u „en face“ projekciji izgleda kao serija linija koje zrače od centralnog fokusa, a u tangencijalnoj projekciji vidi se kao depresija u konturi lobanje.

Prelomi baze lobanje teško se prikazuju na specijalnim snimcima baze i obično se dijagnostikuju na osnovu indirektnih znakova. Obzirom da ovi prelomi zahvataju paranazalne šupljine, oni mogu biti ispunjeni likvorom ili krvlju, tako da se, npr. u sfenoidalnom sinusu, može videti nivo koji se formira izmeđ u vazduha i tečnosti. Osim toga, kod penetracije dure i isticanja likvora može da se utvrdi prisustvo vazduha u intrakranijalnom prostoru u vidu difuzno razbacanih mehura, a, dok kod preloma prednje baze sa nazolikvorejom, u vidu veće aereocele u prednjem delu lobanje. Na nativnim radiografijama može da se prikaže i strano telo, ukoliko je metalne prirode.

Radiografije kralježnice se, prvenstveno, odnose na vratni deo kralježnice, a po potrebi i ostale delove, u zavisnosti od mehanizma povreda. Snimanjem vratne kralježnice mora da se obuhvati ceo region u anteriorno-posteriornoj i lateralnoj projekciji, a kod svesnog pacijenta i odontoidni nastavak snimkom kroz usta. Najčešća mesta povreda su C1-C2 i C5-C7, dok lateralni snimak mora da obuhvati i nivo C7-Th1. Za prikaz donjih delova vratne kralježnice, a naročito, segmenta C7-Th1, neophodno je povlačenje ramena na dole i veća doza rentgenskih zrakova. Ukoliko ovaj snimak ne uspe, potrebno je uraditi snimak u tzv. „projekciji plivača“. Na ovim snimcima se traže sledeće karakteristike:

-) poremećaj osovine pršljenškog tela,
-) koštani prelomi ili kompresije, poremećaj osovine fasetnih zglobova,
-) otok prevertebralnih mekih tkiva sa senkom većom od 10mm na nivou C1-C2, 5mm ispred pršljenškog tela C3 i 20mm na nivou C5-C6 je signifikantan za povredu vratne kralježnice.

Ukoliko se otkriju neke od ovih anomalija, ostavlja se ranije postavljena imobilizacija vrata i nastavlja dijagnostika (politomografija ili visoko rezolucioni CT) (115).

1.10.2. KOMPJUTERIZOVANA TOMOGRAFIJA (CT) MOZGA

Kompjuterizovana tomografija mozga igra ključnu ulogu, ne samo u dijagnostici, i izboru terapijskog tretmana (konzervativni vs. operativni) traumatske lezije mozga, već i u predikciji ishoda pacijenata nakon povrede mozga. Uvedena je u kliničku praksu 1973. godine (115) i iz dijagnostike kranio-cerebralnih povreda eliminisala invazivne neuroradiološke metode, kao što su cerebralna angiografija i ventrikulografija. Indikacije za CT dijagnostiku, po pravilu, su:

-) besvesno stanje pacijenta posle inicijalne resuscitacije (GCS < 8),
-) poremećeno stanje svesti sa prelomom lobanje
-) poremećeno stanje svesti uz lokalni neurološki deficit,
-) prelom lobanje sa fokalnim neurološkim deficitom
-) progresivno pogoršanje stanja svesti,
-) otkriveno stanje svesti sa fokalnim deficitom,
-) otkriveno stanje svesti sa mentalnim poremećajem,
-) planirana opšta anestezija za druge terapijske i hirurške procedure, jer se tada ne može procenjivati stanje svesti
-) treba imati na umu da rano urađeni CT može dati pogrešnu sliku hematoma, jer je hematom još uvek u evoluciji

Osnovna stanja koja se dijagnostikuju CT-om su:

1. krvarenja (hemoragije i hematomi):
 - ekstraaksijalni - epiduralni (EDH) i subduralni (SDH) hematom,
 - subarahnoidalna hemoragi na kontuzija,
 - intracerebralna i hemoragi na kontuzija
 - intraventrikularna krvavljenja
2. hidrocefalus
3. edem mozga
4. cerebralna ishemija
5. prelomi lobanje, uključujući i bazu
6. ishemični infarkt
7. pneumocefalus

8. strana tela

Da bi se CT pregled standardizovao, preseci od foramena magnuma-a do sele prave se na 5mm i iznad toga na 10mm paralelno orbitomentalnoj liniji. Od bitnih nalaza koji su u korelaciji sa ishodom procenjuju se: 1) bazalne cisterne, 2) pomeranje moždanih struktura preko srednje linije i 3) subarahnoidalno krvarenje u bazalnim cisternama. Bazalne cisterne se procenjuju na nivou srednjeg mozga i dele se u tri kraka (zadnji i dva bo na).

1. Bazalne cisterne mogu da budu otvorene (svi kraci otvoreni), parcijalno zatvorene (jedan ili dva kraka obliterisani) i kompletno zatvorene (svi kraci obliterisani). Komprimovane ili obliterisane cisterne ukazuju na prete i rizik od povišenog intrakranijalnog pritiska (IKP).
2. Pomeranje moždanih struktura preko srednje linije (midline shift) se procenjuje na nivou Monroovog otvora i izra unava se na bazi formule $A/2-B$ i predstavlja širinu intrakranijalnog prostora, a B distancu od kosti do septuma peluciduma.
3. Traumatska subarahnoidalna hemoragija (tSAH) se javlja kod 26 do 53% pacijenata sa teškom traumom mozga. Njeno prisustvo udvostruava mortalitet, dok je njena prediktivna vrednost za loš ishod 70% (115).

Epiduralni hematoma (EDH) na CT prezentaciji izgleda kao hiperdenzna zona u obliku bikonveksnog so iva uz postojanje znakova ekspanzivne lezije, tj. pomeranje komornog sistema (15).

Akutni subduralni hematoma (SDH) izgleda na CT-u kao hiperdenzni sloj konkavnog oblika koji obavija površinu mozga (18).

Intracerebralni hematoma (HIC) se retko prikazuje kao jasna kolekcija krvi, ve kao hemoragi na kontuzija mozga, u kojoj su izmešani mozak i krv, a koja na CT-u izgleda kao mrljasta zona visokog denziteta sa kompresijom ili pomeranjem komornog sistema (115).

Otok mozga se na CT-u karakteriše gubitkom normalne strukture mozga sa njegovim homogenim izgledom i izodenznim, ili lako hiperdenznim vrednostima (116), kompresijom ili odsustvom lateralnih i tre e komore, perimezencefali nih

cisterni i subarahnoidalnog prostora i odsustvom pomeranja srednjelinijskih struktura koje je ve e od 3mm.

Moždana hipoksija ili anoksija prikazuje se gubitkom granice sive i bele mase i znacima otoka mozga.

Difuzne povrede mozga na CT-u se prikazuju samo kao otok mozga. Male zone krvarenja (manje od 15 ml) mogu da se na u „razbacane“ po celom moždanom parenhimu, pri emu su naro ito este u korpus-u kalozum-u. U nekim slu ajevima CT prezentacija može da bude potpuno normalna.

Kod pacijenata sa teškim kranocerebralnim povredama CT treba ponavljati (izme u 3 i 5 dana, kao i 10. i 14. dana), a u slu aju neurološkog pogoršanja ili neobjašnjivog rasta intrakranijalnog pritiska (ICP) i ranije.

1.10.3. CT SKORING SISTEMI

Naj eš e koriš eni CT skoring sistemi su Maršalova CT klasifikacija, Rotterdam i Stokholm CT skorovi.

1.10.3.1.MARŠAL CT KLASIFIKACIJA

Ovaj skoring sistem je prvi put objavljen 1992. godine (117), nakon brojnih, velikih kohortnih studija i on ostaje jedan od naj eš e koriš enih skoring sistema u predikciji ishoda nakon traumatske lezije mozga. Ovaj skoring sistem, prevashodno, diferencira difuznu od fokalne lezije. Klasifikuje pacijente u 6 kategorija prema težini povrede. Bazira se na 2 karakteristike: 1) stepen moždanog otoka, determinisan prisustvom pomeranja moždanih struktura preko srednje linije i kompresijom bazalnih cisterni i 2) prisustvo kontuzija/hemoragija

DIFUZNA LEZIJA I (I stepen) - ne postoje vidljivi znaci intrakranijalne patologije na CT snimcima

DIFUZNA LEZIJA II (II stepen) - cisterne su prisutne sa pomeranjem moždanih struktura preko srednje linije od 0-5mm i/ili hiperdenzne patološke zone ija procenjena zapremina ne prelazi 25cm³, mogu biti fragmenti kosti ili strana tela

DIFUZNA LEZIJA III (III stepen) - oticanje-edem - cisterne komprimovane, ili odsutne sa pomeranjem moždanih struktura preko srednje linije od 0-5mm; hiperdenzne patološke zone ija je zapremina 25cm³

DIFUZNA LEZIJA IV (IV stepen) - pomeranje moždanih struktura preko srednje linije 5mm, hiperdenzne patološke zone ija je zapremina 25cm³

EVAKUISANA KOMPRESIVNA LEZIJA (V stepen) - bilo koja lezija hirurški evakuisana

NEEVAKUISANA KOMPRESIVNA LEZIJA (VI stepen) - hiperdenzna lezija ija je zapremina 25cm³; nije hirurški evakuisana (118).

1.10.3.2. ROTERDAM CT KLASIFIKACIJA

Elementi skoring sistema:

✓ Bazalne cisterne

) 0: normalne

) 1: komprimovane

) 2: odsutne

✓ Pomeranje moždanih struktura preko srednje linije

) 0: nema pomeranja ili = 5mm

) 1: pomeranje 5mm

✓ Epiduralna kompresivna lezija

) 0: prisutna

) 1: odsutna

✓ Intraventrikularna hemoragija ili tSAH

) 0: odsutna

) 1: prisutna

Kona ni skor je zbir svih elemenata +1.

Mortalitet 6 meseci nakon povrede:

) Skor 1- 0%

) Skor 2 - 7%

) Skor 3 – 16%

) Skor 4 – 26%

) Skor 5 – 53%

) Skor 6 – 61% (118).

Stokholm CT scoring sistem koristi pomeranje moždanih struktura preko srednje linije kao kontinuiranu varijablu, tako e, konstatuje i prisustvo difuzne aksonalne lezije i SAH. Oba scoring sistema, i Rotterdam i Stokholm razmatraju prisustvo EDH kao prediktora dobrog ishoda.

1.10.4. MAGNETNA REZONANCA (MRI)

Magnetna rezonanca, po pravilu, nije dijagnostička metoda izbora u akutnoj fazi kranio-cerebralnih povreda, zbog dužine trajanja dijagnostike, teškog pristupa pacijentu, nemogućnosti upotrebe mnogih raspoloživih terapijskih sredstava koja sadrže u sebi metal, kao i činjenice da je većina pacijenata teško povredeno i da zahtevaju kontinuiranu sedaciju, analgeziju, mišićnu relaksaciju, mehaničku ventilaciju i kontinuirani monitoring vitalnih parametara. Magnetna rezonanca je dodatna dijagnostička procedura, naročito u pacijenata kod kojih aktuelna klinička situacija ne može adekvatno da se dijagnostikuje samo CT dijagnostikom, kao što se događa kod pacijenata sa difuznom aksonalnom lezijom (119,120).

1.11. ANESTEZIOLOŠKI ASPEKTI LEZIJE ENJE TRAUMATSKE LEZIJE MOZGA

Lezije pacijenata sa traumatskom lezijom mozga je dinamičan i vrlo intenzivan proces, koji zahteva multidisciplinarni pristup. Započinje odmah na mestu povredavanja uz poštovanje tri osnovna principa:

1. OPTIMIZACIJA CEREBRALNE HEMODINAMIKE I OKSIGENACIJE
2. PREVENCIJA INTRAKRANIJALNE HIPERTENZIJE (IKH)
3. PREVENCIJA NASTANKA SEKUNDARNOG MOŽDANOŠTE ENJE, IZBEGAVANJEM ILI MINIMIZIRANJEM SISTEMSKIH I INTRAKRANIJALNIH MOŽDANIH INZULTA

Navedene principe postižemo obezbeđivanjem (sistem 5 “N”):

) Normotenzije (MAP = 70mmHg), tj. održavanjem euvolemije

-) Normoksije
-) Normokapnije
-) Normotermije
-) Normoglikemije

1.11.1. PREHOSPITALNI NIVO

Suština prehospitalnog zbrinjavanja podrazumeva slede e:

-) Izbe i (spre iti) hipotenziju (sistolni krvni pritisak 90mmHg), adekvatnom nadoknadom cirkulatornog volumena izotonim kristaloidnim rastvorima. Hipotenzija udvostru ava mortalitet, pove ava incidence morbiditeta. Epizode kasne hipotenzije se doga aju kod 32% pacijenata. Povišen krvni pritisak ne tretirati, jer održava cerebralnu perfuziju.

Suštinski cilj prehospitalnog zbrinjavanja jenormotenzija, tj. euvolemija koju postizemo nadoknadom cirkulatornog volumena izotonim kristakoidnim rastvorima. Što se ti e hipertonih rastvora, nema dovoljno randomizovanih studija koje bi potvrdile apsolutni benefit od njihove primene kod pacijenata sa teškom povredom mozga. Kod pacijenata sa klini kim znacima transtentorijalne hernijacije visoke doze Maniola (1-2 gr/kg) ili primena hipertonih rastvora, mogu biti potencijalno korisni u reverziji hernijacije (121).

Rutinska primena koloida u inicijalnom zbrinjavanju ovih pacijenata se ne preporu uje tj. ostaje kontroverzna. Rezultati SAFE studije su prikazali signifikantno viši mortalitet (24.6% vs 16%) u pacijenata sa traumatskom lezijom mozga, koji su za inicijalnu nadoknadu volumena primali rastvore albumina u odnosu na pacijente koji su primali fiziološki rastvor (122). Tako e, je neophodno izbe i hipotone rastvore i rastvore koji sadrže glukozu. Koristiti krv i derivate krvi u cilju reverzije anemije ili postoje e koagulopatije. Poželjno je koristiti vazopresore, ukoliko je neophodno, u cilju održanja adekvatnog cerebralnog perfuzionog pritiska (CPP) (123,124). Pacijente sa umerenom i teškom traumatskom lezijom mozga, treba što pre transportovati u odgovaraju i trauma centar (1).

) Izbe i (spre iti) hipoksemiju (SO_2 90% PaO_2 60mmHg) koja pove avava neuronsku smrt i motorni deficit korelira sa lošim ishodom hipoksija se doga a u 39% slu ajeva. Hipoksija je u direktnoj vezi sa visokim mortalitetom i pove anim morbiditetom. Hiperkapnija se ne detektuje esto, ali doprinosi vaskularnom deranžmanu indukuju i porast intrakranijalnog pritiska (IKP). Hipoksiju spre avamo uspostavljanjem kompetentnog disajnog puta i adekvatnom oksigenacijom- to je ujedno jedan od osnovnih prioriteta tokom inicijalnog zbrinjavanja pacijenata sa traumatskom lezijom mozga (125-127).

Trahealna intubacija ostaje “zlatni standard” za obezbe ivanje adekvatnog disajnog puta u pacijenata sa GCS 8. Rizici, benefit i vreme tokom trahealne intubacije moraju da budu oprezno i adekvatno procenjeni (“scope and run” vs. “stay and play”). Trahealna intubacija mora da bude optimalna, brza i atraumati na. Na mestu povre ivanja, u vanbolni kim uslovima, trahealnu intubaciju treba izvesti bez primene sedative, anestetika i miši nih relaksanata u cilju izbegavanja promene neurološkog statusa (128).

1.11.2. RANI HOSPITALNI NIVO

Rani hospitalni nivo predstavlja kontinuum doga anja i procedura sa prehospitalnog nivoa i bazira se na postoje im BTF (Brain Trauma Foundation) konsenzus vodi ima za prevencijui i le enje traumatske lezije mozga:

-) Izbe i hipoksemiju
-) Izbe i hipotenziju
-) Monitoring IKP, izbe i IKP 20mmHg
-) Održavati CPP 60mmHg

Hospitalno zbrinjavanje, resuscitacija i dijagnostika bazira se na prioritetima ATLS (Advanced Trauma Life Support) protokola, koriste i ABCDE pristup. Trijaža pacijenata u urgentnom prijemu je satavni deo inicijalne procene, naro ito kod pacijenata sa multiplom traumom.

A- Uspostavljanje i održavanje adekvatnog disajnog puta

- B- Potpora disanju uz protekciju cele ki me (ukoliko nije obezbe ena na prehospitalnom nivou)
 - C- Održavanje stabilne cirkulacije uz kontrolu krvarenja (održavanje adekvatnog srednjeg arterijskog pritiska-MAP, u cilju održanja adekvatnog CPP)
 - D- Procena neurološkog statusa bazirana na GCS skoru, reakciji zenica i lokalizovanim znacima
 - E- Celokupni pregled pacijenta i traganje za skrivenim povredama
- Uvek treba imati na umu da kod 50% pacijenata imamo udružene povrede više organskih Sistema, uz pridruženu traumatsku leziju mozga. Povrede vratne ili cele ki me su tako e este kod pacijenata sa povredom mozga.
- Evaluacija pacijenata u urgentnom prijemu podrazumeva laboratorijsku i radiološku dijagnostiku.

1.11.2.1. LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

-) Hemoglobin (hematocrit), leukociti, trombociti
 -) Elektroliti (Na, K), nivo glukoze
 -) Koagulacioni parametri
 -) Krvna grupa
 -) Urea, kreatinin
 -) Hepati ni enzimi
 -) Test na trudno u kod mlai h pacijentkinja
 -) Kompleksne testove koagulacije kod pacijenta koji sun a antikoagulantnoj ili antitrombocitnoj terapiji a imaju multiple povrede
-) Pacijenti sa umerenim i teškim povredama glave zahtevaju pripremu 4 jedinice krvi i arterijske gasne analize (129-132).

1.11.2.2. RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA U URGENTNOM PRIJEMU

-) RTG grudnog koša i karlice
-) Abdominalna FAST ultrasonografija
-) CT skan glave i cervikalne ki me (C1-TH1) - kod izolovane povrede glave

-) CT skan toraksa, abdomena, karlice, rekonstrukcija torakalne i lumbalne ki me, angio-CT, arterijska, venska i odložena faza - kod traumatske lezije mozga udružene sa povredama drugih organa i organskih sistema
-) Poslednjih godina, kod pacijenata sa multiplim traumama se sugeriše inicijalna CT dijagnostika celog tela kao metoda izbora (133).

1.11.3. TRETMAN U CENTRALNOJ JEDINICI INTENZIVNE TERAPIJE

Intenzivno le enje pacijenata sa traumatskom lezijom mozga u Centralnoj jedinici intenzivne terapije, podrazumeva visoko specijalizovano, multidisciplinarno intenzivno le enje i negu pacijenata uz primenu razli itih strategija i visokostandardizovanih protokola sa ciljem da se održi hemostaza i homeostaza:

-) Daljom stabilizacijom pacijenta ukoliko je nestabilan
-) Prevencijom i tretmanom intrakranijalne hipertenzije (IKH)
-) Održavanjem adekvatnog i stabilnog cerebralnog perfuzionog pritiska (CPP)
-) Prevencijom sistemskih sekundarnih moždanih inzulta
-) Optimizacijom cerebralne hemodinamike i oksigenacije

1.11.3.1. MONITORING

Monitoring pacijenata sa teškom traumatskom lezijom mozga esencijalni je za vo enje i optimizaciju terapije. Suština monitoring je rana detekcija i dijagnoza sekundarnih moždanih inzulta, kako sistemskih, tako i intrakranijalnih. Shodno tome, monitoring može biti generalni (opšti, bazi ni, esencijalni) i specifi ni neurološki monitoring.

1.11.3.1.1. OPŠTI MONITORING podrazumeva:

-) Ekg
-) Pulsna oksimetrija
-) Kapnografija

-) Monitoring arterijskog pritiska
-) Monitoring centralnog venskog pritiska
-) Sistemska temperature
-) Satna diureza
-) Arterijske gasne analize
-) Serumski elektroliti i osmolalnost
-) Invazivni/neinvazivni monitoring minutnog volumena srca (cardiac output monitoring), kod hemodinamski nestabilnih pacijenata koji ne odgovaraju na nadoknadu volumena i vazopresornu medikamentnu potporu (134).

1.11.3.1.2. NEUROMONITORING ili MULTIMODALNI MONITORING obezbe uje precizno kontinuirano pra enje dva klju na parametra, koji igraju zna ajnu ulogu u patogenezi ishemijsko-hipoksi nih doga anja: monitoring intrakranijalnog pritiska (IKP) i cerebralnog krvnog protoka (cerebral blood flow- CBF).

1.11.3.1.3. MONITORING IKP

BTF preporu uje da IKP treba monitorizovati u svih pacijenata sa teškom traumom mozga i patološkom prezentacijom na kompjuterizovanoj tomografiji. Tako e, IKP monitoring je indikovano u pacijenata sa teškom traumom mozga uz normalnu CT prezentaciju, uz starost ve u od 40 godina, uni ili bilateralnu piramidnu lateralizaciju i sistemski krvni pritisak 90mmHg (135). Dostupne metode za IKP monitoring su epiduralna, subduralna, subarahnoidalna, parenhimska i ventrikularna lokacija. Intraventrikularni kateter ili intraparenhimska sonda predstavljaju “zlatni standard” i imaju dijagnosti ki, terapijski i prognosti ki zna aj (135). (ponovo ona prethodna referenca Bullock R, et al). Obi no se plasira na desnu stranu u nedominantnu hemisferu, ukoliko nema kontraindikacija (136). Rutinska zamena ventrikularnog katetera ili profilakti ka primena antibiotika se ne preporu uje (135). Obi no ostaje plasiran 1 nedelje uz dnevni pregled likvora naglukozu, protein,

celularne elemente, kulture i senzitivnost. Tretman intrakranijalne hipertenzije (IKH) zapo inje kada je IKP iznad 20mmHg. Potencijalne komplikacije IKP monitoring su: infekcija, hemoragija, malfunkcija, opstrukcija ili malpozicija. Nedavno je referisano da u pacijenata sa teškom povredom mozga, IKP monitoring nije redukovao mortalitet, ve zna ajno produžio boravak na mehani koj ventilatornoj potpori, zahtevao preventivnu traheostomiju i produžio boravak u Jedinici intenzivne terapije (137).

1.11.3.1.4. MONITORING CEREBRALNOG KRVNOG PROTOKA (CBF)

Cerebralni krvni protok (cerebral blood flow) može da se meri razli itim na inima, koji su podeljeni u 4 grupe:

1. Direktno merenje CBF
2. Indirektno merenje CBF
3. Kvantitativno merenje CBF
4. Kvalitativno merenje CBF

DIREKTNO MERENJE CBF se ostvaruje:

-termalnom difuzionom tehnikom (Saber 2000)-toplotna provodljivost kortikalnog tkiva

-laser doppler floumetrijom (LDF)-meri lokalni ili regionalni cerebralni krvni protok

INDIREKTNO MERENJE CBF ine:

-monitoring cerebralne oksigenacije i cerebralnog metabolizma ($SjvO_2$) - jugularna venska oksigenacija (138).

-monitoring regionalne oksigenacije moždanog tkiva ($PbtO_2$) - BRAIN TISSUE OXYGEN TENSION (139,140)

-kiseonik u intersticijalnom tkivu mozga ($PtiO_2$)

-pritisak ugljen-dioksida ($PtiCO_2$)

-moždani pH i temperature (141,142)

-cerebralna mikrodijaliza (MD) (143).

-transkranijalni dopler ultrasonografija (TCD) - neinvazivni metod merenja brzine CBF

-NIRS (near infrared spectroscopy) - kontinuirani direktni neinvazivni monitoring cerebralne oksigenacije i cerebralnog volumena krvi (CBV)

-elektrofiziološki monitoring (EEG, evocirani potencijali, vizuelni evocirani potencijali-vep, evocirani potencijali moždanog stabla-BAEP, somatosenzorni evocirani potencijali-ssep i bispektralni index-bis).

Kvantitativno i kvalitativno merenje CBF su još uvek u domenu istraživanja i razvoja (PET ili SPECT SCAN)

1.11.3.2. ANALGEZIJA, SEDACIJA I MIŠI NA RELAKSACIJA

Analgezija, sedacija i neuromuskularna blokada redukuju hiperadrenergi ko stanje, smanjuju potrošnju kiseonika, redukuju moždani volume krvi, što rezultira smanjenjem IKP.

Narkotike (morfin, fentanyl, remifentanal) treba razmotriti kao terapiju prvog izbora ("first line therapy") kod pacijenata sa povredom mozga, zato to obezbe uju analgeziju, blagu sedaciju, depresiju nepoželjnih refleksa gornjih disajnih puteva, kao to su kašalj i napinjanje, što je neobično važno kod intubiranih i mehani ki ventiliranih pacijenata. Administriraju se u kontinuiranoj infuziji ili kao intermitentni bolusi.

Adekvatna sedacija potencira analgeziju, obezbe uje anksiolizu, limitira porast IKP uslovljen agitacijom, diskomforom, kašljem ili bolom. Olakšava rad medicinskog osoblja i toaletu disajnih puteva, kod mehani ki ventiliranih pacijenata. Smanjuju potrošnju kiseonika, kao i brzinu metaboli ke potrošnje kiseonika ($CMRO_2$) i produkciju ugljen-dioksida. Poboljšavaju konfor pacijenta i preveniraju neželjene pokrete. Idealni sedativ za pacijente sa traumatskom lezijom mozga, bi trebao da ima sposobnost brzog početka i isto tako brzog prestanka dejstva. Neophodno je tako e, da se lako titrira do adekvatnog efekta, da nema aktivne metabolite, da ima antikonvulzivna svojstva, sposobnost snižavanja IKP i brzine metaboli ke potrošnje kiseonika ($CMRO_2$), da omogu ava adekvatan neurološki pregled i da nema neželjene

efekte na kardiovaskularni sistem. Ni jedan, do sada poznati sedativ ne poseduje sva nabrojana, idealna svojstva.

Propofol je hipnotik izbora za pacijente sa akutnim neurološkim događanjem, lako se titrira i nakon prestanka davanja, imamo brzi oporavak. Obezbe uje predvidljivu sedaciju, što olakšava periodičnu neurološku evaluaciju. Propofol snižava cerebralni krvni protok (CBF), IKP, CMRO₂, ima neuroprotektivni efekat u globalnoj i fokalnoj ishemiji mozga (antioksidantno dejstvo zbog fenol-OH grupe, preuzimanja glutamata, oslobađanja dopamine i/ili dejstvo na GABA receptore. Treba biti oprezan kod hipotenzivnih i hipovolemičnih pacijenata zbog njegovih nepoželjnih efekata na hemodinamiku. Propofol infuzioni sindrom, praćen rabdomiolizom, metaboličkom acidozom, renalnom insuficijencijom i bradikardijom je potencijalna komplikacija prolongirane propofolske infuzije ili administriranja visokih doza propofola.

Benzodijazepini, kao midazolam i lorazepam, aplikuju se u kontinuiranoj infuziji ili u intermitentnim bolusima. Osim sedacije, obezbeuju amneziju i imaju antikonvulzivno dejstvo i miorelaksantni efekat. Prolongirana infuzija, visoke doze, renalna ili hepatska insuficijencija i stariji pacijenti su pod rizikom od akumulacije ili prekomerne sedacije.

Rutinska primena neuromuskularnih blokera se ne preporučuje kod pacijenata sa traumatskom lezijom mozga. Relaksanti redukuju povišen IKP i treba ih razmotriti kao terapiju drugog izbora ("second line therapy") kod refraktarne intrakranijalne hipertenzije (IKH). Rutinska primena neuromuskularnih blokera praćena je povećanim rizikom od pneumonija, produženog boravka u Jedinici intenzivne terapije i neuromuskularnih komplikacija.

1.11.3.3. MEHANIČKA VENTILACIJA

Pacijenti sa teškom traumatskom lezijom mozga su najčešće intubirani i mehanički ventilirani. Hipoksiju, definisana kao saturacija kiseonikom manja od 90% ili PaO₂ < 60mmHg neophodno je izbeći (135). Profilaktička hiperventilacija do PaCO₂ < 25mmHg se ne preporučuje (135). Unutar prvih 24 sata od teške trauma mozga hiperventilaciju treba izbeći, zato što dodatno kompromituje već kritično

redukovanu cerebralnu perfuziju. Hiperventilacija poveća volume teško hipoperfundovanog tkiva, unutar leđiranog mozga, uprkos poboljšanju CPP i IKP. Ova redukcija regionalne cerebralne perfuzije, može da predstavlja region potencijalno ishemi nog moždanog tkiva (135,144). Ekscesivna i prolongirana hiperventilacija rezultira cerebralnom vazokonstrikcijom i ishemijom. Shodno tome hiperventilacija se preporučuje kao krajnja mera u redukciji refraktarne IKH. Kratak period hiperventilacije (15-30 min) to PaCO_2 30-35 mmHg se preporučuje u tretmanu akutne neurološke deterioracije koja je posledica porasta IKP. Duži periodi hiperventilacije se zahtevaju kod perzistentne IKH koja je refraktarna na sve tretmane, uključujući i sedaciju, neuromuskularnu blokadu, likvorsku drenažu, primenu hipertonih rastvora i osmotskih diuretika. U slučaju primene hiperventilacije, preporuka je da se koristi SvO_2 , ili PbtO_2 monitoring, tj. monitoring dotoka kiseonika, u cilju izbegavanja cerebralne ishemije.

Ventilator se setuje tako da se održi saturacija kiseonikom od 95 ili više i PaO_2 od 80mmHg ili više, da se dostigne normoventilacija (eukapnija) sa PaCO_2 od 35-40 mmHg. Mascia i saradnici su saopštili da je ventilacija visokim tidal volumenom (TV) nezavisni prediktor i u vezi je sa razvojem akutne povrede pluća (acute lung injury-ALI) u pacijenta sa teškom traumom mozga (145). Preporučuje se protektivna strategija ventilacije sa niskim tidal volumenom (6-8ml/kg), inspiratornim vršnim pritiskom 25cmH₂O i umerenim pozitivnim pritiskom na kraju ekspirijuma (PEEP) u cilju prevencije VALI (ventilator-associated lung injury) i porasta IKP (146). Sugerisano je da PEEP poveća intratorakalni pritisak, što smanjuje cerebralnu vensku drenažu i posledično poveća cerebralni volumen krvi i IKP. Međutim, efekti PEEP-a na IKP su značajni samo kada su nivoi PEEP-a viši od 15cm H₂O kod hipovolemičnih pacijenata. Zbog toga treba koristiti niže nivoje PEEP-a, najčešće od 5-8 cm H₂O, jer te vrednosti održavaju adekvatnu oksigenaciju i preveniraju end-ekspiratorni kolaps. Visoki nivoi PEEP-a 15 cmH₂O i viši mogu da budu korisni u slučajevima refraktarne hipoksemije.

1.11.3.4. HEMODINAMSKA POTPORA

Hemodinamska nestabilnost je česta kod pacijenata sa teškom traumatskom lezijom mozga. Hipotenzija, definisana kao sistemski arterijski pritisak < 90 mmHg ili srednji arterijski pritisak < 65 mmHg je čest i nepoželjan sekundarni sistemski moždani inzult koji se događa u 73% slučajeva tokom boravka u jedinici intenzivne terapije (147). Hipotenzija je glavna determinanta i nezavisni prediktor ishoga nakon teške traume mozga, jer značajno povećava mortalitet.

Prvi korak u korekciji hipotenzije je nadoknada intravaskularnog volumena do postizanja normotenzije (euvolemije). Centralni venski pritisak (CVP) može da bude vodič pri nadoknadi volumena i preporuka je da se održava na nivou od 8-10 mmHg. Kod pacijenata koji nemaju adekvatan odgovor na volumensku ekspanziju i vazopresore ili imaju prateća kardiovaskularna oboljenja, treba razmotriti primenu invazivnog ili neinvazivnog monitoringa minutnog volumena srca. U takvoj situaciji, plućni kapilarni „wedge“ pritisak treba održavati na nivou od 12-15 mmHg.

Izotoni kristaloidni rastvori, naročito „fiziološki“ rastvor (0.9% NaCl), su tečnost izbora za inicijalnu nadoknadu. Hipertoni rastvori su efikasni u korekciji krvnog pritiska u hemoragijskom šoku, bez podataka o povećanom preživljavanju (148). Hipotone rastvore i rastvore glukoze treba izbegavati. Koristiti krv i krvne produkte, ukoliko je neophodno.

Anemija je čest sekundarni sistemski moždani inzult, treba je izbeći i korigovati. Željeni nivo Hb > 100 g/L ili Hct > 0.30 .

Oštećenje mozga može da prouzrokuje koagulopatiju i koagulacione abnormalnosti, koje treba ultimativno korigovati krvnim produktima, naročito u prisustvu traumatske intrakranijalne hemoragije.

Ukoliko, uprkos intenzivnoj volumenskoj ekspanziji ne postizemo ciljani CPP ili MAP (srednji arterijski pritisak) treba koristiti vazopresore. Norepinefrin, titriran preko centralne venske linije je lek preporuke. Dopamin prouzrokuje cerebralnu vazodilataciju i porast IKP, međutim, inicijalno se može koristiti preko periferne venske linije do insercije centralnog venskog katetera (149,150). Vazoaktivni agens, isti alfa agonist, fenilefrin se preporučuje kod pacijenata sa traumom mozga i tahikardijom. Nedavne studije su prikazale da su pacijenti koji su primali fenilefrin

imali više vrednosti MAP-a i CPP-a od pacijenata koji su primali norepinefrin i dopamin (150).

Hipertenzija, definisana kao sistolni krvni pritisak 160mmHg ili MAP 110mmHg je takođe sekundarni sistemski moždani inzult koji može da pogorša vazogeni edem mozga i IKH. Međutim, hipertenzija može da bude i fiziološki odgovor na redukovanu cerebralnu perfuziju. Zbog toga, pre insercije katetera za monitoring IKP, hipertenziju ne treba tretirati, izuzev ako je uzrok otklonjen. Kompenzatorno sniženje i povećanje krvnog pritiska, u cilju održanja adekvatnog CPP, pogoršava cerebralnu ishemiju. Nakon insercije katetera za monitoring IKP, održavanje MAP-a je dovoljno CPP.

1.11.3.5. CEREBRALNI PERFUZIONI PRITISAK (CPP)

Cerebralna ishemija je jedinstveni i najvažniji sekundarni događaj koji smanjuje preživljavanje nakon teške povrede mozga. Cerebralni perfuzioni pritisak predstavlja razliku između u srednjeg arterijskog pritiska i IKP (MAP-IKP). Vrednost CPP ispod 50mmHg treba izbeći (135). Nizak CPP izlaže opasnosti regione mozga sa koje postoje mogućnosti ishemijom i povećanje CPP sprečava nastanak cerebralne ishemije. BTF preporuka je da CPP treba održavati na nivou od 60 mmHg u odsustvu cerebralne ishemije i na nivou od 70 mmHg u prisustvu cerebralne ishemije (135). PbtO₂ monitoring je idealan u identifikaciji optimalnog CPP (151). U odsustvu cerebralne ishemije, agresivne pokušaje podizanja CPP do 70 mm, nadoknadom volumena i vazopresorima, treba izbeći, zbog visokog rizika od nastanka ARDS-a (135).

1.11.3.6. HIPEROSMOLARNA TERAPIJA

Administracija Manitola je efikasni metod u snižavanju povišenog IKP nakon teške traumatske lezije mozga (152). Manitol kreira prolazni osmotski gradijent i povećava serumsku osmolarnost do 310-320mOsm/kg H₂O. Profilaktička primena Manitola se ne preporučuje (135). Pre insercije katetera za monitoring IKP, upotrebu manitola treba ograničiti na pacijente sa znacima transtentorijalne hernijacije ili progresivne neurološke deterioracije. Principski, manitol ne treba davati, ako je serumska osmolarnost > 320mOsm/kg H₂O. Manitol izaziva osmotsku diurezu, koja se

kompenzuje adekvatnom nadoknadom volumena izotoničnim kristaloidnim rastvorima u cilju održavanja euvolemije. Efektivna doza od 0.25-1g/kg, administrirana se intravenski u trajanju od 15-20 minuta. Redovna administracija manitola može da izazove intravaskularnu dehidraciju, hipotenziju, prerenalnu azotemiju i hiperkalemiju (153). U situacijama oštećene hematoencefalne barijere akumulira se u mozgu prouzrokujući i reverzni osmotski šifit ili rebound efekat, povećava osmolarnost moždanog tkiva i posledično povećava IKP (135). Kontraindikovana je kod pacijenata sa traumatskom lezijom mozga, i uvek postoji rizik od renalne insuficijencije, zbog rizika od razvoja pulmonalnog edema ili srčane insuficijencije.

Hipertonični rastvori su dobra alternativa manitolu. Imaju brojne korisne efekte kod pacijenata sa povredom mozga, uključujući i ekspanziju intravaskularnog volumena, povlačenje vode iz intracelularnog prostora, snižavaju IKP i povećavaju miokardnu kontraktilnost. Izazivaju osmotsku dehidraciju i viskoznošću u uslovljavaju cerebralnu vazokonstrikciju. Prolongirana primena hipertoničnih rastvora, snižava IKP, kontroliše i sprečava razvoj cerebralnog edema, bez neželjenih efekata na suprafiziološku hiperosmolarnost. U nedavnoj meta-analizi Kamel i saradnici referišu na superiornost hipertoničnih rastvora nad manitolom u tretmanu IKH (154).

1.11.3.7. TEMPERATURNE MODULACIJE

BTF vodi i preporučuje održavanje normotermije kod pacijenata sa traumatskom lezijom mozga. Temperatura mora da se kontroliše i groznicu treba agresivno tretirati u pacijenata sa traumatskom lezijom mozga. Umerena hipotermija može da bude korisna u situacijama refraktarne, nekontrolisane IKH. Umerena sistemska hipotermija od 32° do 34°C redukuje cerebralni metabolizam i cerebralni volumen krvi, snižava IKP i povećava CPP (155,156).

1.11.3.8. PROFILAKSA KONVULZIJA

Post-traumatske konvulzije se klasifikuju na rane, unutar prvih 7 dana od povrede i kasne koje se događaju nakon 7 dana od povrede (157). Profilaktička terapija (fenitoin, karbamazepin ili fenobarbital) se ne preporučuje za prevenciju kasnih post-traumatskih konvulzija (135). Međutim, BTF preporučuje profilaksu ranih

posttraumatskih konvulzija u pacijenata koji su pod visokim rizikom za razvoj konvulzija (135). Faktori rizika su: GCS skor 10, kortikalna kontuzija, depresivna fraktura lobanje, SDH, EDH, HIC, penetrantna trauma mozga i konvulzije koje su se pojavile unutar 24 sata od povre ivanja (135,158). Fenitoin je lek preporuke za profilaksu ranih posttraumatskih konvulzija. Udarana doza od 15-20 mg/kg se administrira intravenski unutar 30 minuta., prva doza od 100mg i.v svakih 8 sati, titrirano do plazma nivoa, 7 dana. Pacijenti koji su na antikonvulzivnoj profilaksi moraju da budu monitorizovani zbog sporednih efekata.

1.11.3.9. PROFILAKSA DUBOKE VENSKE TROMBOZE

Pacijenti sa teškom traumatskom lezijom mozga su pod visokim rizikom za razvoj venskih tromboembolijskih komplikacija, uključujući i duboku vensku trombozu i plućnu emboliju. Preporuka je kombinovana mehanička tromboprofilaksa i farmakološka tromboprofilaksa niskomolekularnim heparinom ili niskim dozama nefrakcioniranog heparina. Međutim, farmakološka profilaksa je udružena s povišenim rizikom za ekspanziju intrakranijalne hemoragije. Većina eksperata preporučuje započinjanje farmakološke profilakse što pre nakon povrede (48-72h), u odsustvu drugih kontraindikacija (159).

1.11.3.10. PROFILAKSA STRES ULKUSA

Pacijenti sa teškom traumatskom lezijom mozga, hospitalizovani u JIT su pod rizikom od razvoja stres ulkusa (Kušingov ulkus). Antiulkusna profilaksa podrazumeva ranu enteralnu nutriciju, farmakološku profilaksu H₂ blokerima, inhibitorima protonske pumpe i sukralfatom (160).

1.11.3.11. NUTRITIVNA POTPORA

Pacijenti sa teškom traumatskom lezijom mozga su često u hipermetaboličkom, hiperkataboličkom i stanju hiperglikemije, sa izmenjenim funkcijama gastrointestinalnog trakta. Preporuka je rana enteralna nutricija, pošto je bezbedna, jeftina i fiziološka. Potencijalne prednosti enteralne nutricije uključuju: stimulaciju

svih funkcija gastrointestinalnog trakta, prezervaciju imunološke crevne barijere i integritet intestinalne mukoze, redukuje infekcije i septi ne komplikacije. Vrlo esto, pacijenti sa teškom povredom mozga imaju gastri nu intoleranciju na hranu, zbog mnogih razloga, uklju uju i neadekvatno gastri no pražnjenje, i izmenjenu želuda nu funkciju, sekundarno, zbog porasta IKP i primene opijata. Primena prokinetika, kao što su metoklopramid i eritromicin, poboljšava toleranciju i gastrointestinalnu funkciju. Post-pilori nom ishranom izbegavamo gastri nu intoleranciju i omogu avamo hiper- kalorijski i azotni unos (161).

1.11.3.12.KONTROLA GLIKEMIJE

BTF preporuke nalažu održavanje normoglikemije od 5-8mmol/L uz insulin ukoliko je potrebno. Hiperglikemija i hipoglikemija moraju da se izbegnu. Nema strogih preporuka o na inu kontrole glikemije, da li stroga kontrola glikemije ili intenzivna insulinske terapija, uz visok rizik od nastanka hipoglikemije. Glikemiju treba kontrolisati na 4-6 sati (162-166).

1.11.3.13.STEROIDI

Primena kortikosteroida se ne preporu uje za poboljšanje ishoda ili redukciju IKP u pacijenata sa teškom traumatskom lezijom mozga. Iznad svega, mogu biti štetni nakon traumatske lezije mozga (167).

1.11.3.14.BARBITURATNA KOMA

Barbiturati su korisni u terapiji refraktarne IKH, zato što redukuju cerebralni metabolizam, cerebralni krvni protok i IKP. Treba biti oprezan kod pacijenata sa grani nom ili nestabilnom hemodinamikom. Neželjeni efekti nakon primene barbiturata su: hipotenzija, naro ito kod hipovolemi nih pacijenata, imunosupresija, te shodno tome, pove an rizik od infekcije. Profilakti ka primena barbiturata u cilju EEG supresije se ne preporu uje.

Za uvo enje u barbituratnu komu, preporu uje se pentobarbital u dozi od 10mg/kg unutar 30 minuta, zatim 5mg/kg tokom 3 sata i onda 1mg/kg/h. Njegova alternativa je tiopenton natrijum- 2.5-10mg/kg, spori iv bolus, zatim 0.5-2mg/kg/h.

1.11.3.15. TE NOSTI I ELEKTROLITI

Cilj nadoknade volumena je uspostavljanje i održavanje euvolemije do blage hipervolemije (CVP= 8-10 mm Hg ili PCWP= 12-15 mmHg). Negativni balans te nosti ima neželjene efekte na ishod, nezavisno od njegove veze sa IKP; MAP, CPP. Za nadoknadu volumena treba da se koriste izotoni kristaloidni rastvori, 0.9% NaCl (fiziološki rastvor) je preporuka. Agresivna nadoknada volumena fiziološkim rastvorom može da rezultira nastankom hiperhloremijske metaboli ke acidoze. Hipotone rastvore, kao i rastvore glukoze treba izbegavati. Rastvor Ringerovog laktata je blago hipoton i nije baš te nost izbora za nadoknadu volumena kod pacijenata sa teškom traumatskom lezijom mozga, narošito ako se aplikuje u velikim volumenima, pošto može da smanji serumsku osmolarnost. Hipertone rastvore glukoze, tako e, treba izbegavati u prvih 24-48h, ukoliko pacijent nije u hipoglikemiji, zbog odsustva nutritivne podrške. S primenom koloida treba biti oprezan obzirom na rezultate SAFE studije (122).

Hipertoni rastvori su korisni u redukciji cerebralnog edema, redukciji povišenog IKP, u podizanju MAP i CPP. Drugi potencijalno korisni efekti su: brza ekspanzija intravaskularnog volumena, malim zapreminama, porast CO i plu ne gasne razmene, reverzija imunomodulacije prouzrokovane hipotenzijom, smanjena produkcija cerebrospinalne te nosti. Potencijalni neželjeni efekti su: iznenadna hipertenzija, hipernatremija, izmenjeno stanje svesti i konvulzije.

Kod pacijenata sa traumatskom lezijom mozga esti su elektrolitni poreme aji. Lezija hipotalamo-hipofizne osovine je naj eš i razlog elektrolitnog disbalansa. Naj eš i uzroci hipernatremije su. Centralni ili neurogeni dijabetes insipidus, osmotska diureza izazvana manitolom i primena hipertonih rastvora.

Hiponatremija je sekundarni sistemski inzult koji dovodi do egzacerbacije cerebralnog edema i porasta IKP. Hiponatremija nastaje kao posledica sindroma

inadekvatne sekrecije ADH (SIADH)-Na 130mmol/l uz smanjenu osmolarnost plazme 270mOsmol/kg).

Hipofosfatemija i hipomagnezemija su, tako e, este kod pacijenata sa povredom mozga. Obavezno ih treba korigovati, zato što snižavaju prag za konvulzije.

1.11.3.16. LUND TERAPIJA

Lund terapija se temelji na bezi nim fiziološkim principima kontrole cerebralnog volumena i cerebralne perfuzije. Isti e zna aj smanjenja pritiska u cerebralnoj mikrocirkulaciji, da bi se smanjio razvoj cerebralnog edema. Princip terapije je slede i:

- održavanje normalnog koloidno-osmotskog pritiska primenom albumina (20 i 25%) i koncentrovanih eritrocita

- Smanjenje kapilarnog hidrostatskog pritiska, smanjenjem sistemskog arterijskog pritiska, primenom -adrenergi kih blokatora-metoprolola i 2 agonista-klonidina

- smanjenje cerebralnog volumena krvi prekapilarnom vazokonstrikcijom (primena malih doza tiopentona i dihidroergotamina).

Sli no drugim pacijentima u drugim JIT, pacijenti sa povredom mozga, tako e imaju dnevnu negu i režim:

- uzdignuta i lako zaba ena glava 15-30°-redukuje IKP i poboljšava CPP

- glava i vrat u neutralnom položaju- to poboljšava cerebralnu vensku drenažu i redukuje IKP

- neophodno je izbe i kompresiju na jugularne venske sudove, vrstim vratnim kragnamaili neadekvatnom fiksacijom endotrahealnog tubusa- to remeti cerebralnu vensku drenažu i rezultira porastom IKP

- neophodno je redovno okretanje pacijenta uz opservaciju IKP

- obezbediti negu o iju, usta i higijenu kože

- prevencija infekcije, održavanje venskih puteva

- adekvatno održavanje integriteta GIT, spre avanje konstipacije i porasta intra-abdominalnog pritiska, te sledstveno i IKP

- fizioterapija

-psihoterapija

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Određivanje ranih posttraumatskih serumskih nivoa neuron-specifične enolaze (NSE) i S100B proteina kod politraumatizovanih pacijenata sa udruženom traumatskom lezijom mozga (TBI), hospitalizovanih u Jedinici intenzivnog lečenja, njihova objektivna senzitivnost i specifičnost kao ranih prediktora stepena oštećenja mozga nakon traume, a u komparaciji sa rezultatima sličnih istraživanja (studija) drugih autora.
2. Korelacija ranih posttraumatskih serumskih nivoa navedenih biomarkera sa krajnjim ishodom.
3. Predikcija razvoja ranih posttraumatskih poremećaja moždane funkcije.

3. MATERI JAL I METODE

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Dizajn studije

Studija je dizajnirana kao prospektivna kohortna, a sprovedena je u periodu od januara 2015. do januara 2016. godine. Studijom je obuhvaćeno 130 politraumatizovanih pacijenata sa udruženom traumatskom lezijom mozga (TBI), hospitalizovanih u Centralnoj jedinici intenzivne terapije Klinike za urgentnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije. Studija je odrađena u saradnji sa Službom za urgentnu laboratorijsku dijagnostiku Centra za medicinsku biohemiju Kliničkog centra Srbije. Broj pacijenata nije formalno izračunavan, već je određen prema klinici koja proceni. Obzirom da studija nije komparativna, već je njen cilj utvrđivanje prognoze pogleda, smatra se da 130 pacijenata čini prihvatljiv obim uzorka.

3.2. Pacijenti

Ključni mehanizam povredavanja je saobraćajni traumatizam (vozači, suvozači, putnici u vozilu, pešaci) i padovi s visine 3 metra. Kriterijumi za uključivanje u studiju su bili:

-) Starost od 18-65 godina,
-) Politraumatizovani pacijenti sa udruženom traumatskom lezijom mozga različitih težina,
-) Pacijenti bez prethodnih neuroloških i psihijatrijskih oboljenja i poremećaja,
-) Pacijenti koji nisu zavisnici od medikamenata, opojnih droga i alkohola.

Inicijalno, stepen težine povrede je procenjivan Injury Severity Scorem (ISS), koji je odabran kao scoring model zato što je jedan od najvalidnijih, najsignifikantnijih i najčešće korišćenih scoring sistema u klinici koja evaluira pacijenata sa kompleksnom traumom. Stepen težine kranio cerebralne povrede, kvantifikovan je na prijemu Glasgow Coma Scale skorom (GCS) u sklopu TBI Severity skora. Prema vrednostima GCS skora, povreda glave se klasifikuje kao blaga (GCS= 13-15), umereno teška (GCS= 9-12) i teška kranio cerebralna povreda (GCS < 8). ISS je

procenjivan, tokom ranog hospitalnog nivoa u urgentnom prijemu (emergency department), odmah nakon prijema pacijenta, dok je GCS skor odreivan tokom prvog kontakta sa pacijentom, pre intubacije, sedacije i/ili miši ne relaksacije, prema Protokolima i Vodi ima za zbrinjavanje politraumatizovanih (ATLS protokol) i neurotrumatizovanih (Brain Trauma Foundation Guidelines for TBI).

Ishod pacijenata kao i rani posttraumatski poremeaji moždane funkcije, etnaestog dana nakon traume, su procenjivani GOS skorom (Glasgow Outcome Scale scor), tako e u sklopu TBI Severity scora. GOS skor je petostepeni scoring sistem : GOS 1 - smrt, GOS 2 - perzistentno vegetativno stanje, GOS 3 - teška nesposobnost, GOS 4 - delimi an oporavak, GOS 5 - potpuni oporavak, uz mogu e minorne rezidualne probleme. Prema vrednostima GOS skora, pacijenti su podeljeni u dve grupe: 1- pacijenti sa lošim ishodom, (pacijenti GOS 3) i 2 - pacijenti sa dobrim ishodom (GOS 4-5).

3.3. Neuro-radiološko istraživanje

Neuro-radiološka dijagnostika bazirana je na CT dijagnostici povreda mozga. Inicijalne CT prezentacije su procenjivane na osnovu Maršal CT klasifikacije i Rotterdam CT skora. Maršal CT klasifikacija primarno definiše da li je inicijalna lezija difuzna (sa razli itim nivoima težine) ili je fokalna. Rotterdam sistem je gradiran prema razli itim nivoima težine od I-VI (VI je najviši nivo skora i podrazumeva pove an rizik od lošeg ishoda) i uklju uje kompresiju bazalnih cisterni 5mm, pomeranje moždanog tkiva od srednje linije (midline shift) i prisustvo subarahnoidalne hemoragije (SAH). Studijom su obuhva eni pacijenti sa fokalnim i difuznim lezijama mozga. Radi lakše prezentacije rezultata inicijalne CT dijagnostike, koristili smo slede e CT prezentacije:

1. SUBDURALNI HEMATOM (SDH)
2. EPIDURALNI HEMATOM (EDH)
3. TRAUMATSKE SUBARAHNOIDALNA HEMORAGIJA (tSAH)
4. CEREBRALNA KONTUZIJA
5. DIFUZNA AKSONALNA LEZIJA (DAL)

3.4. Laboratorijsko istraživanje

Svim pacijentima je na prijemu uziman uzorak venske krvi. Za uzimanje biološkog materijala korišteni su zatvoreni sistemi (Vacutainer tubes, BD Vacutainer Systems, Franklin Lakes, New Jersey). Pacijentima je određena krvna slika sa leukocitarnom formulom, kao i standardni biohemijski parametri (glukoza, urea, kreatinin, ukupni i direktni bilirubin, alkalna fosfataza, aspartat i alanin aminotransferaza, alfa-amilaza, koncentracije natrijuma, kalijuma, magnezijuma, hlorida, fosfata, bikarbonata i kalcijuma. Takođe, iz uzoraka seruma određene su vrednosti C-reaktivnog proteina i prokalcitonina, a iz uzoraka citratne plazme određene su vrednosti fibrinogena, D-dimera, standardni testovi primarnog nivoa hemostaze (PT, aPTT) i sedimentacija. Za određivanje pomenutih parametara korišćene su standardne metode, dok je određivanje kompletne krvne slike vršeno na analizatoru Advia 2120i (Siemens), određivanje biohemijskih parametara na analizatoru Architect ci16200 (Abbott), dok su parametri hemostaze određivani na analizatoru BCSXP (Siemens).

Iz uzoraka arterijske krvi, uzete svim pacijentima, određeni su parametri acidobaznog statusa na analizatoru Gem Premier 3000 (Instrumentation Laboratory). Laboratorijska dijagnostika je urađena u Službi za urgentnu laboratorijsku dijagnostiku Centra za medicinsku biohemiju Kliničkog centra Srbije.

3.5. Neurobiohemijsko istraživanje

Neurobiohemijsko istraživanje uključuje merenje serumskih nivoa proteina S100B i neuron specifične enolaze (NSE). Uzorci venske krvi uzimani su za protein S100B i NSE, prvo, šestog sata nakon povređivanja, zatim, 24h, 48h i 72h nakon povrede. Ovi venski uzorci su centrifugirani na 4000 obrtaja/min (rpm) tokom 10 minuta i serumski uzorci su korišćeni za određivanje nivoa proteina S100B i NSE. Određivanje koncentracija biomarkera moždanog oštećenja-proteina S100B i NSE je vršeno imunoesej metodom elektrohemiluminescencije, koristeći komercijalni test firme Roche na automatskom analizatoru Cobas 6000/e601 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Prema uputstvu proizvođača, pakovanje Roche cobas S100

(S100A1 i S100b) reagens kita (Roche Diagnostics GmbH, Germany) ima merni opseg od 0.005-39 μ g/L, sa detekcionim limitom od 0.005 μ g/L. Roche S100B assay je pokazivao intra-i inter assay koeficijent varijacije izme u 0.7% i 3.1%. Prema uputstvu proizvo a a, pakovanje Roche cobas NSE reagens kita (Roche Diagnostics GmbH, Germany) ima merni opseg od 0.050-370 μ g/L, sa detekcionim limitom od 0.05 μ g/L. Referentna vrednost za NSE u našoj laboratoriji je bila 16.3 μ g/L. Roche NSE assay je pokazivao intra-i inter assay koeficijent varijacije izme u 0.6% i 3.8%.

3.6. Statisti ka analiza podataka

U obradi podataka koristile su se metode deskriptivne i analiti ke statistike. U cilju deskripcije podataka, kvantitativna obeležja posmatranja predstavljena su merama centralne tendencije (aritmeti ka sredina, medijana) i merama varijabiliteta (standardna devijacija, interkvartilni opseg), dok su kvalitativna obeležja posmatranja predstavljena apsolutnim i relativnim brojevima (procentima). Normalnost raspodele kvantitativnih numeriki h obeležja testirana je pomo u Kolmogorov-Smirnov testa. Studentov T-test je bio koriš en za testiranje statisti ke zna ajnosti razlika izme u grupa po kontinuiranim varijablama koje se ponašaju po tipu normalne raspodele, dok su se obeležja koja odstupaju od normalne raspodele analizirala pomo u Mann Whitney-U testa. Za testiranje statisti ke zna ajnosti razlika u u estalosti atributivnih obeležja pismatranja koriš eni su Pirsonov χ^2 - test i Fišerov (exact) test. Povezanost po etnih koncentracija proteina S-100B i neuron-specifi ne enolaze i skorova stepena težine povreda i poreme aja svesti procenjivana je pomo u Spirmanovog koeficijenta korelacije.

Radi utvr ivanja prognosti kog zna aja koncentracija biomarkera merenih 6h, 24h, 48h i 72h nakon prijema u predvi anju nepovoljnog ishoda (GOS 1 i 2) i letalnog ishoda, konstruisane su ROC krive (*engl.* Receiver operating curve) i izra unate površine ispod krive (*engl.* Area under the curve - AUC). Površina ispod ROC krive (AUC) predstavlja zbirnu meru dijagnosti ke ta nosti testa. Kada test nema dijagnosti ku vrednost ROC kriva se poklapa sa dijagonalnom linijom, a površina ispod krive je jednaka 0,5. Sa porastom dijagnosti ke vrednosti, ROC kriva se udaljava od dijagonalne linije i površina ispod krive se približava jedinici. Tako se za

vrednost AUC od 0,5-0,6 smatra da nema diskriminativnu moć, AUC 0,6-0,7 predstavlja lošu diskriminativnu moć, AUC 0,7-0,8 predstavlja prihvatljivu diskriminativnu moć, AUC 0,8-0,9 odličnu diskriminativnu moć i AUC 0,9-1,0 izvanrednu diskriminativnu moć. Poređenje diskriminativnih moći dva biomarkera u predikciji nepovoljnog i smrtnog ishoda tj. poređenje površina ispod ROC kriva između dva ispitivana biomarkera, vršena su pomoću De long metoda (168).

Radi određivanja optimalnih granica (*cut-off*) vrednosti koncentracija neurobiomarkera, odnosno granica vrednosti koje sa najboljim odnosom senzitivnosti i specifičnosti predviđaju nepovoljnog i smrtnog ishoda, korišćen je Youden indeks (169). Za svaku granicu vrednosti uneti su senzitivnost (Se), specifičnost (Sp), pozitivna prediktivna vrednost (PPV), negativna prediktivna vrednost (NPV), pozitivan odnos verodostojnosti (LR+) i negativan odnos verodostojnosti (LR-).

Statistička obrada podataka vršena je pomoću SPSS-20.0 programskog statističkog paketa (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Statistički značajnom razlikom smatrane su vrednosti $P < 0,05$.

4. REZULTATI

4. REZULTATI

4.1. Deskripcija populacije

4.1.1. Socio-demografske karakteristike pacijenata

Socio-demografske karakteristike pacijenata sa traumatskom povredom glave uklju enih u istraživanje prikazane su u tabeli 1.

Tabela 1. Demografske karakteristike pacijenata na po etku studije (n=130)

Karakteristika	n (%)
Uzrast (godine)*	40,2 ± 13,8
18-25	25 (19,2)
26-64	101 (77,7)
65	4 (3,1)
Pol	
Muški pol	100 (76,9)
Ženski pol	30 (23,1)

*Srednja vrednost ± standardna devijacija (SD)

Prose na starost pacijenata iznosila je 40,2 ± 13,8 godina, dok je najve i procenat pacijenata (77,7%) pripadalo srednjem uzrastu. Ve ina pacijenata je bila muškog pola (76,9%).

4.1.2. Karakteristike pacijenata koje se odnose na stanje na prijemu

Klini ke karakteristike pacijenata na prijemu u Centralnu jedinicu intenzivne terapije prikazane su u tabeli 2. Najve i procenat pacijenata (53,8%) je na prijemu imao umeren poreme aj svesti (Glazgov koma skor 9-13) dok je srednja vrednost.GKS-a iznosila 8,9 ± 3,2. Težak poreme aj svesti (GKS 8) je bio dijagnostikovao kod više od tre ine pacijenata (38,5%).

Tabela 2. Kliničke karakteristike pacijenata na početku studije (n=130)

Karakteristika	n (%)
Stepen poremećaja svesti (GKS)*	8,9 ± 3,2
Blag (13-15)	10 (7,7)
Umeren (9-13)	70 (53,8)
Težak (< 8)	50 (38,5)
Maršal klasifikacija	
I	9 (6,9)
II	36 (27,7)
III	30 (23,1)
IV	15 (11,5)
V	32 (24,6)
VI	8 (6,2)
Rotterdam skor	
I	7 (5,4)
II	39 (30,0)
III	23 (17,7)
IV	21 (16,2)
V	32 (24,6)
VI	8 (6,2)
Težina povreda (ISS)*	34,2 ± 15,9
Blaga (<9)	0
Umerena (9-15)	2 (1,5)
Teška (16-24)	33 (25,4)
Kritična (> 25)	95 (73,1)

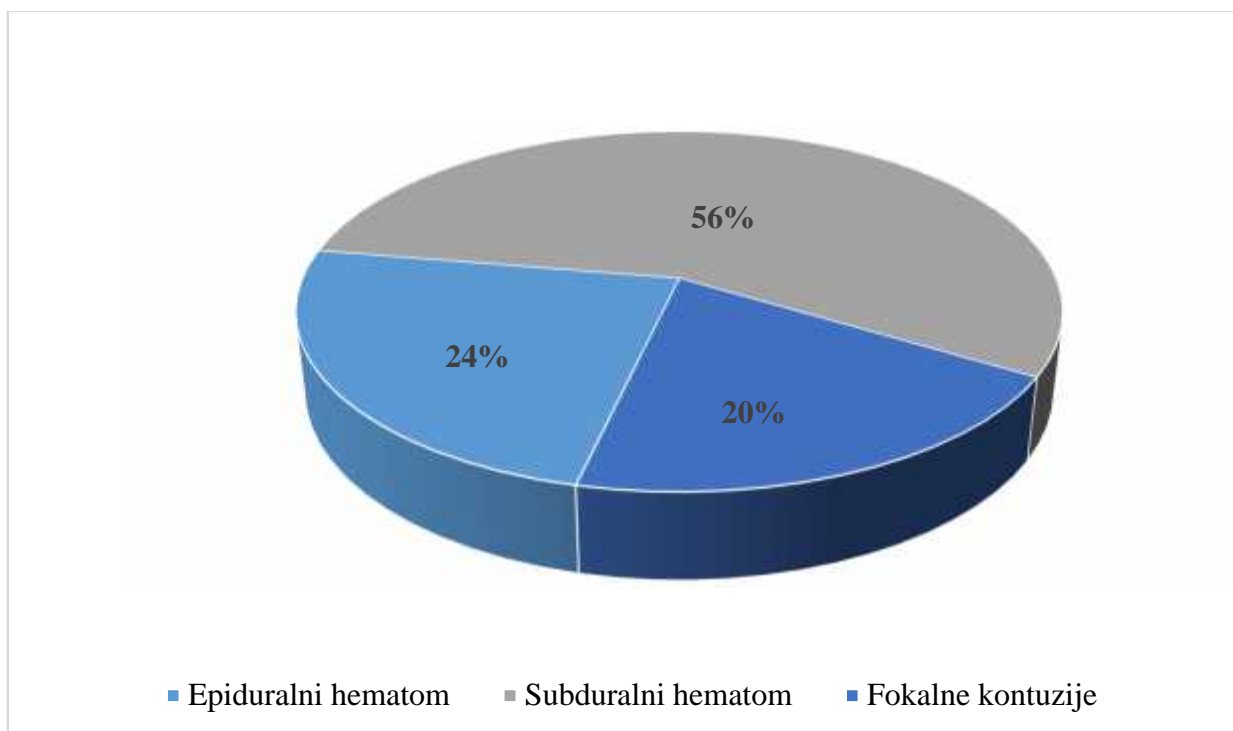
*Srednja vrednost ± standardna devijacija (SD)

GKS, Glasgow koma skor; ISS, *engl.* Injury Severity Score.

Inicijalne CT prezentacije povreda mozga procenjujane su pomoću Maršal CT klasifikacije i Rotterdam CT skora. Procentualno najviše su bile zastupljene Maršal skor II i III, kao i hirurški evakuisane masivne lezije mozga (Maršal skor V). Sličnu distribuciju je imao i Rotterdam CT skor.

Na osnovu ISS trauma skora (*engl.* Injury Severity Score), kojim se kvantifikuje stepen težine povreda, velika većina pacijenata (73,1%) je zadobila kritično teške povrede (ISS > 25), na šta ukazuje i srednja vrednost skora od 34,2 ± 15,9. Ostatak pacijenata zadobio je teške (25,4%) i umerene povrede (1,5%) dok blagih povreda (ISS < 9) nije bilo.

Što se ti e tipa traumatske lezije mozga, više je bilo fokalnih lezija - 102 pacijenta (78,5%), nego difuznih lezija - 28 pacijenata (21,5%). Na grafikonu 1 prikazana je u estalost pojedinih fokalnih lezija mozga. Od svih fokalnih lezija, subduralni hematoma je bio najzastupljeniji -57 pacijenata (56%), zatim epiduralni hematoma - 24 pacijenta (24%), dok je fokalne kontuzije imao 21 pacijent (20%). Od svih navedenih lezija mozga kod 32 pacijenta (24.6%) je inicijalni nalaz bio komplikovan traumatskom subarahnoidalnom hemoragijom.



Grafikon 1. U estalost pojedinih fokalnih lezija mozga kod pacijenata sa povredom glave.

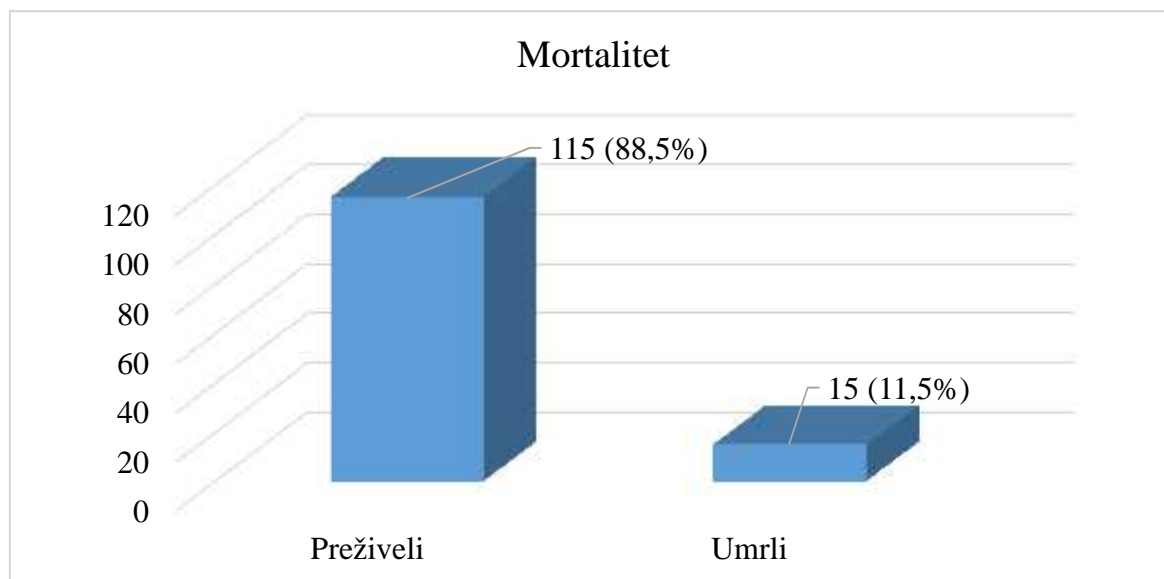
4.2. Ishod le enja pacijenata sa traumatskom povredom mozga

Na osnovu GOS skora (*engl.* Glasgow Outcome Scale), pomo u koga je procenjivanishod le enja pacijenata sa povredom glave, povoljan ishod (GOS 4 i 5) imalo je 66,2% pacijenata, od toga je potpuni oporavak ostvarilo 26,2% pacijenata, dok je najve i broj njih imao delimi an oporavak (40,0%). Nepovoljan ishod (GOS 1, 2 i 3) je imalo 33,8% pacijenata, od kojih je nave i broj pretrpeo tešku nesposobnost (17,7%). Smrtni ishod se desio kod 15 (11,5%) pacijenata (tabela 3, grafikon 2).

Tabela 3. Ishod le enja pacijenata nakon 14 dana le enja (n=130)

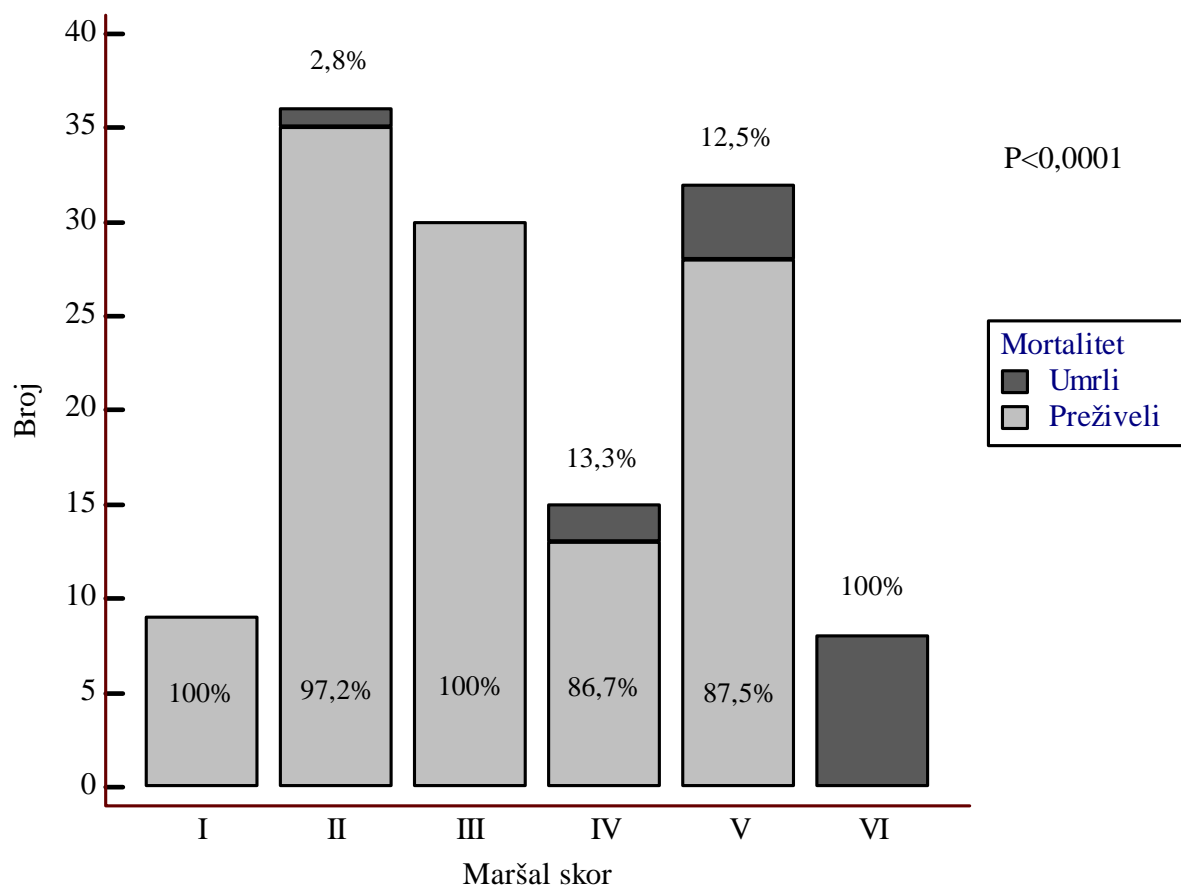
Ishod nakon 14 dana (GOS skor)	n (%)
Smrt (1)	15 (11,5)
Pezistentno vegetativno stanje (2)	6 (4,6)
Teška nesposobnost (3)	23 (17,7)
Delimi an oporavak (4)	52 (40,0)
Potpun oporavak (5)	34 (26,2)

GOS, *engl.* Glasgow Outcome Scale.



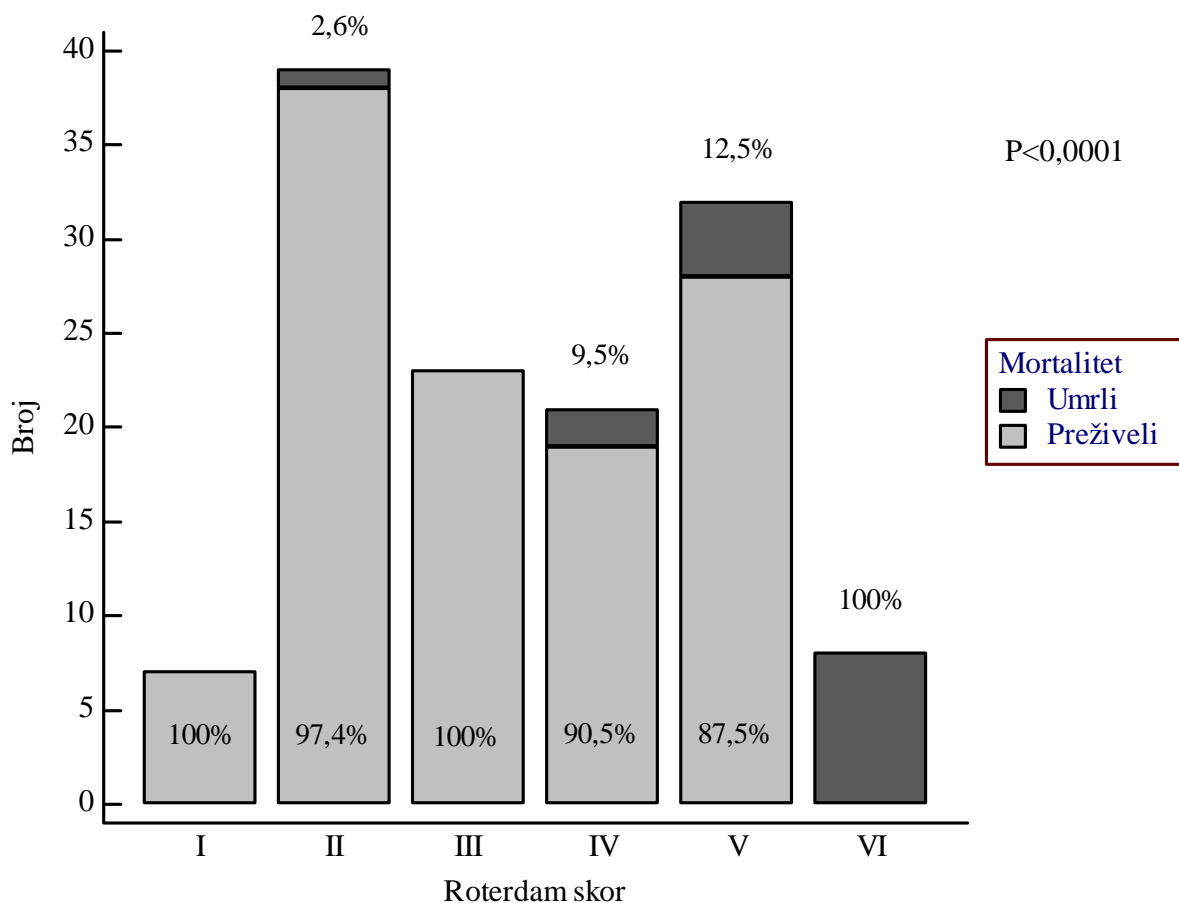
Grafikon 2. Mortalitet pacijenata sa traumatskom povredom glave.

Mortalitet u odnosu na stepen lezija mozga, klasifikovanih pomoću Maršalove klasifikacije, prikazan je na grafikonu 3. Kao što je i očekivano, mortalitet je bio značajno veći u grupi pacijenata sa najvišim Maršalovim skorom (VI), koji predstavljaju hirurški neevakuisane masivne lezije mozga, nego u ostalim kategorijama Maršalovog skora ($P < 0,0001$). U grupi pacijenata koji su imali hirurški evakuisane masivne lezije mozga (Maršal V) i grupi pacijenata sa difuznim lezijama mozga sa pomeranjem srednje linije (Maršal IV) smrtni ishod se desio sa sledećim udelima (12,5% i 13,3%). Najmanji mortalitet zabeležen je u kategoriji Maršalovog skora II koji predstavlja difuzne lezije mozga bez kompresije bazalne cisterne (2,8% umrlih). U grupi pacijenata sa Maršalovim skorom I i Maršalovim skorom III nije zabeležen smrtni ishod.



Grafikon 3. Mortalitet u odnosu na Maršalov skor.

Mortalitet u odnosu na stepen lezija mozga klasifikovanih pomoću Rotterdamskog skora prikazan je na grafikonu 4. Slika prikazuje mortalitet u odnosu na Maršalovu klasifikaciju, i kod Rotterdamskog skora je značajno veći mortalitet zabeležen u grupi pacijenata sa Rotterdamskim skorom VI (100%, $P < 0,0001$) nego u ostalim grupama sa lakšim povredama mozga. U grupama pacijenata sa Rotterdamskim skorom IV i V mortalitet je bio značajno manji i iznosio je 12,5% i 9,5%, redom. Najmanji mortalitet zabeležen je u grupi pacijenata sa Rotterdamskim skorom II (2,6%) dok u kategorijama Rotterdamskog skora I i III nije bilo smrtnih ishoda.



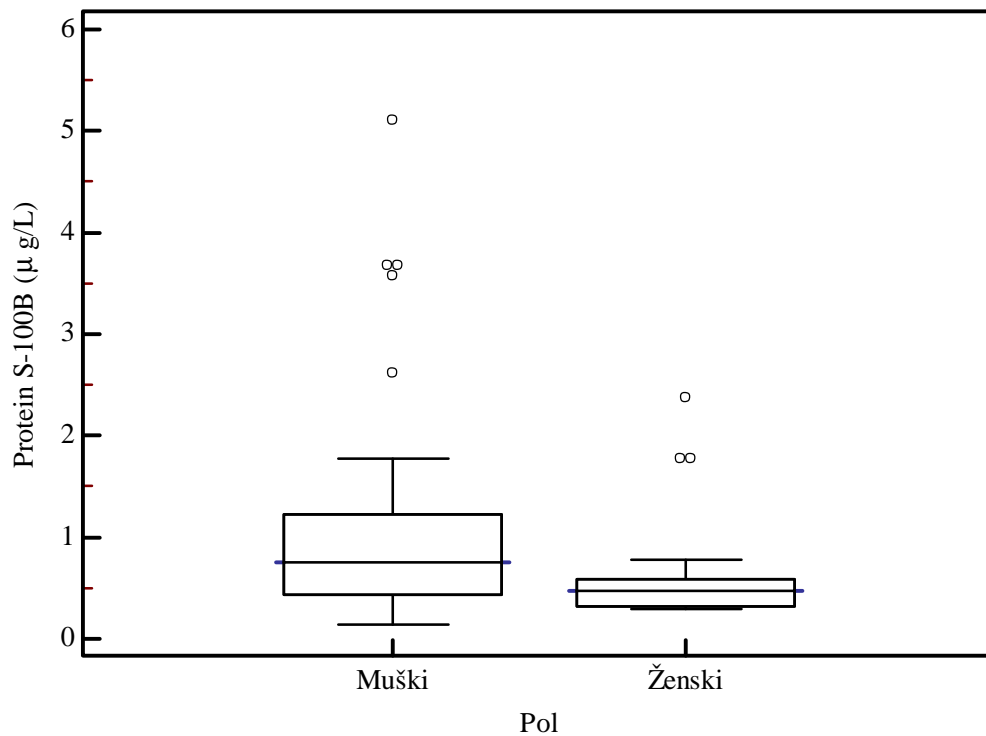
Grafikon 4. Mortalitet u odnosu na Rotterdamski skor.

4.3. Koncentracije neuro-biomarkera kod pacijenata sa traumatskom lezijom mozga

4.3.1. Koncentracije neuro-biomarkera u odnosu na karakteristike pacijenata

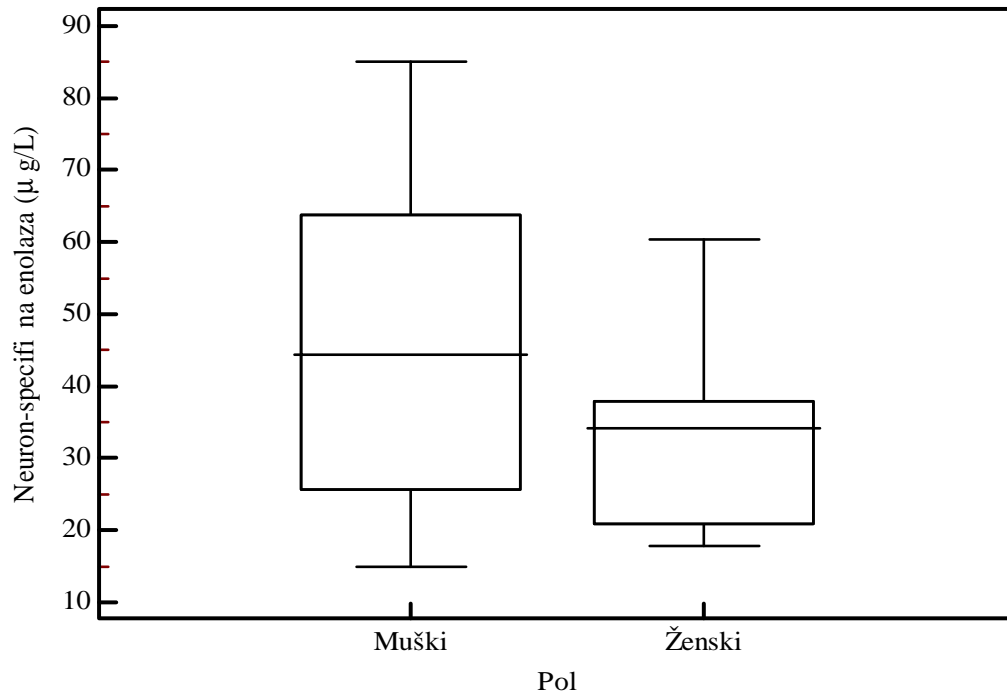
Nivoi proteina S100B i neuron-specifične enolaze na početku studije, tj. u šestom satu nakon povredjivanja, u odnosu na pol pacijenata prikazani su na grafikonima 5 i 6.

Početna koncentracija proteina S100B bila je statistički značajno viša kod pacijenata muškog pola nego kod pacijenata ženskog pola ($0,8 \mu\text{g/L}$ vs. $0,5 \mu\text{g}$, $P=0,001$) (grafikon 5).



Grafikon 5. Koncentracije bazalnih vrednosti proteina S100B (6h) u odnosu na pol ($P=0,001$).

Koncentracija neuron-specifi ne enolaze je tako e bila viša kod muškog pola u odnosu na ženski pol (46,5 $\mu\text{g/L}$ vs. 32,7 μg , $P=0,001$)(grafikon 6).



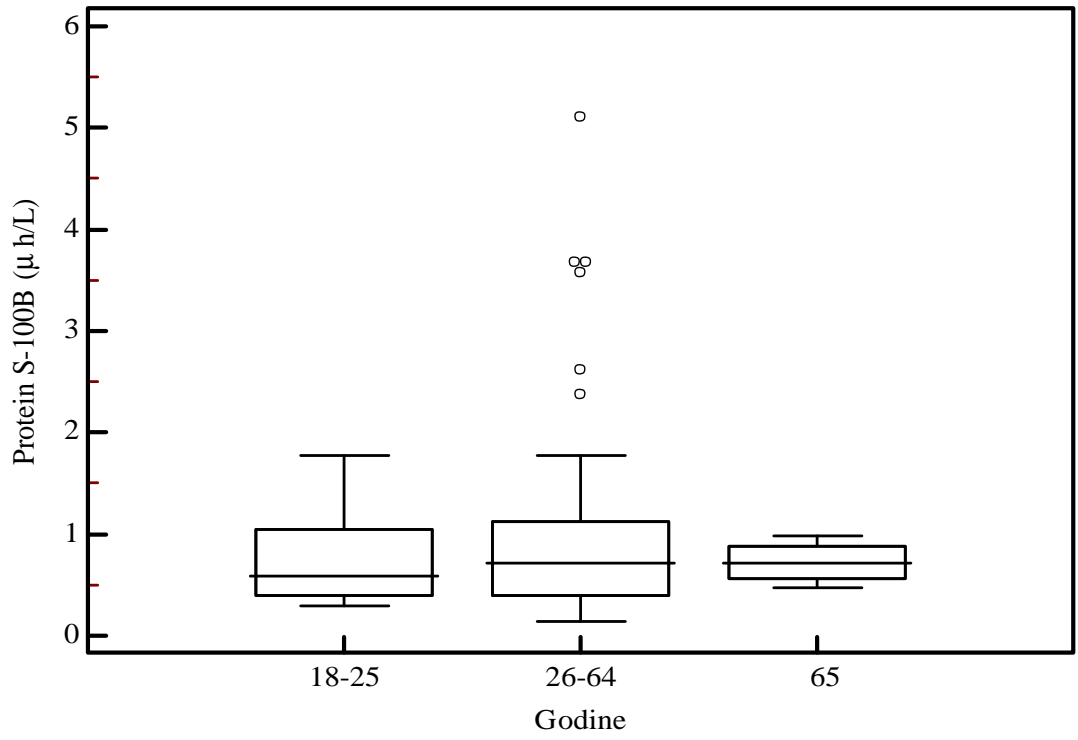
Grafikon 6. Koncentracija bazalnih vrednosti neuron-specifi ne enolaze (6h) u odnosu na pol ($P=0,001$).

Distribucija po etnih vrednosti neuro-biomarkera u odnosu na starost pacijenata prikazane su na tabeli 4 i grafikonima 7 i 8. Za razliku od pola, starost nije značajno uticala na koncentracije proteina S100B i neuron-specifične enolaze nakon povrede. Iako ne statistički značajno koncentracija neuron-specifične enolaze u šestom mesecu nakon povrede glave bila je viša kod pacijenata starijih od 65 godina (44,65 µg/L) u odnosu na mlađe pacijente (18-25, 38,40µg/L i 26-64, 37,90 µg/L; $P=0,270$).

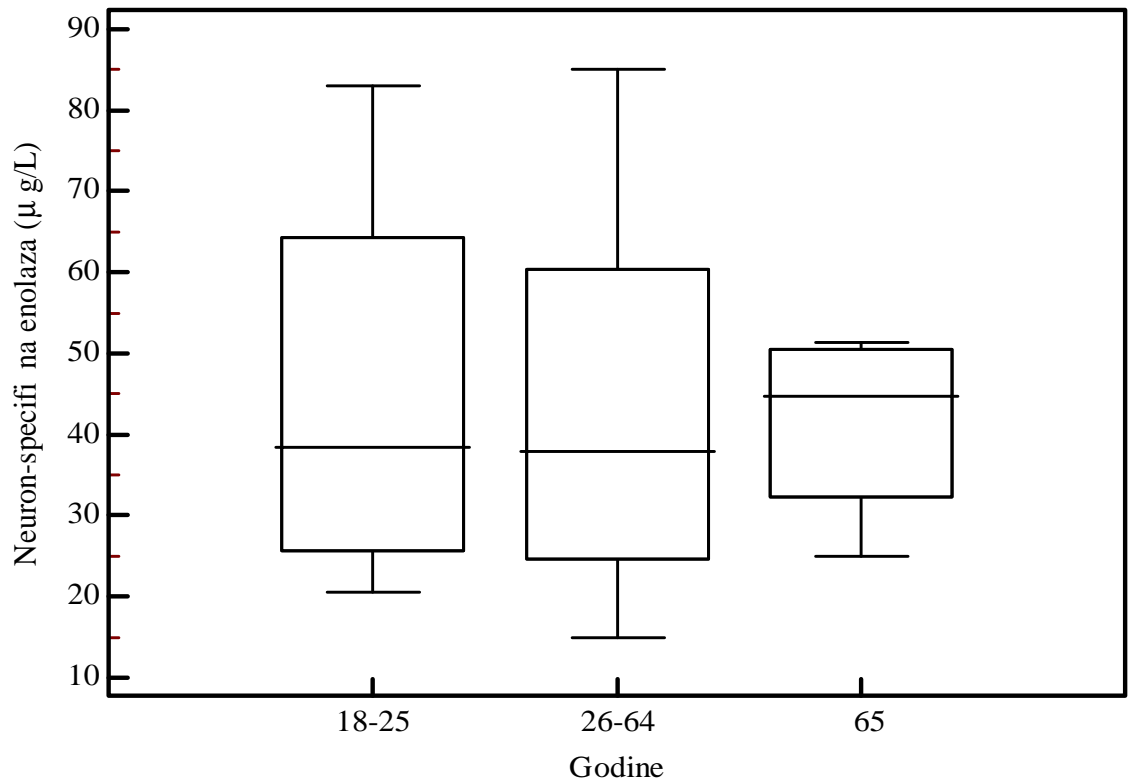
Tabela 4. Koncentracija proteina S100B i NSE u odnosu na starost

Biomarker	18-25 n=25	26-64 n=101	65 n=4	P
Protein S100B	0,59 (0,72)	0,71 (0,75)	0,72 (0,41)	0,123
NSE	38,40 (39,25)	37,90 (35,95)	44,65 (22,33)	0,270

Vrednosti su medijana (interkvartilni opseg).



Grafikon 7. Koncentracija proteina S100B na prijemu u odnosu na starost pacijenata.



Grafikon 8. Koncentracija neuron-specifi ne enolaze (6h) u odnosu na starost pacijenata.

4.3.2. Koncentracija neuro-biomarkera u odnosu na težinu povreda i tip lezija

Korelacije bazalnih vrednosti neuron-specifi ne enolaze i proteina S100B i skorova koji sumiraju težinu poreme aja svesti (GKS), opsežnost lezija mozga prema CT-u (Maršal i Roterdam skor) i težinu celokupnih poveda (ISS), prikazane su na tabeli 5. Vrednosti neuron-specifi ne enolaze u 6h od povrede glave zna ajno su korelirale sa Glazgov koma skorom ($r= -0,671$, $P<0,001$) i ISS trauma skorom ($r= 0,574$, $P<0,001$). Visoke vrednosti NSE bile su povezane sa niskim vrednostima GKS-a, odnosno dubljim poreme ajem svesti i visokim vrednostima ISS-a, odnosno težim povredama pacijenta. Iako nisu dostigle statisti ku zna ajnost, korelacije NSE sa Maršal i Roterdam skorom bile su pozitivnog smera, odnosno ve e vrednosti NSE bile su povezane sa višim vrednostima CT skorova, tj, težim lezijama mozga.

Za razliku od neuron-specifi ne enolaze, bazalne vrednosti proteina S100B zna ajno su korelirale sa svim skorovima težine povreda pacijenata. Protein S100B pozitivno je korelirao sa Maršal skorom ($r=0,324$, $P<0,001$), Roterdam skorom ($r= 0,325$, $P<0,001$) i sa ISS trauma skorom ($r=0,485$, $P<0,001$), dok je negativnu korelaciju ostvario sa Glazgov koma skorom ($r= -0,571$, $P<0,001$).

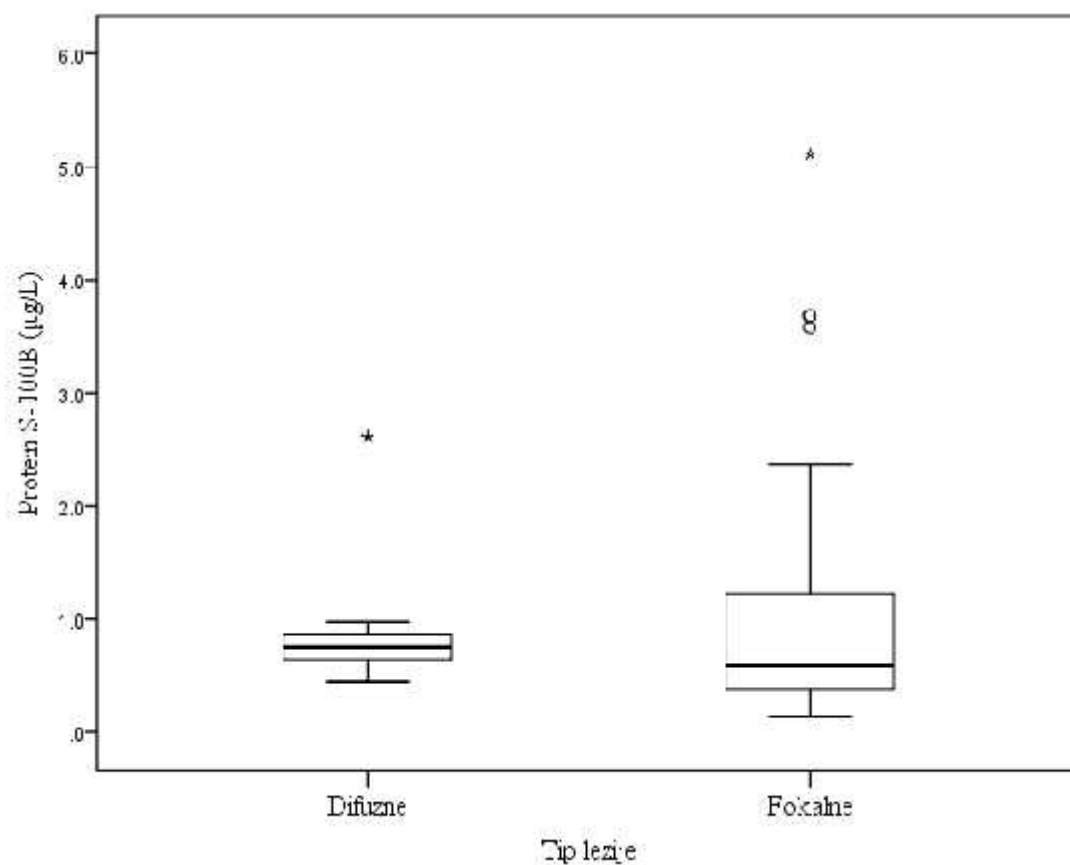
Tabela 5. Korelacija koncentracije neuron-specifi ne enolaze (NSE) i proteina S100B i težine povreda.

	NSE		S100B	
	r	P	r	P
GKS	-0,671	<0,001	-0,571	<0,001
Maršal skor	0,150	0,088	0,324	<0,001
Roterdam skor	0,116	0,190	0,325	<0,001
ISS	0,574	<0,001	0,485	<0,001

GKS, Glazgov koma skor; ISS, Injury severity score.

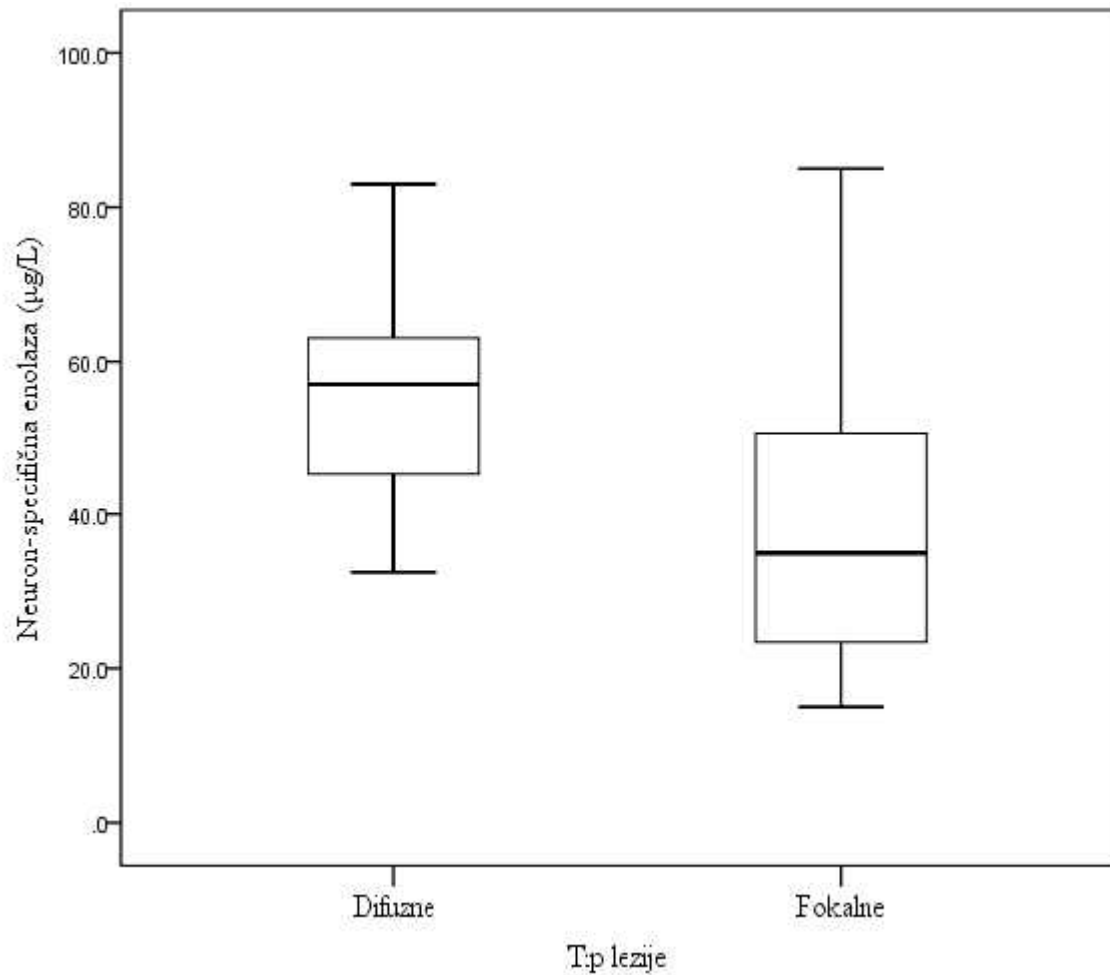
r, koeficijent korelacije.

Koncentracije neuro-biomarkera 6h nakon povrede glave u odnosu na tip lezije mozga prikazane su na grafikonima 9 i 10. Vrednosti proteina S100B nisu se statistički značajno razlikovale kod pacijenata sa difuznim lezijom mozga od onih sa fokalnom lezijom ($0,75 \mu\text{g/L}$ vs. $0,59 \mu\text{g/L}$, $P=2,225$). Kao što se može videti na grafikonu 9, zbog distribucije proteina S100B koja odstupa od normale raspodele i zbog pacijenata sa ekstremnim vrednostima (*engl.* outliers), srednja vrednost proteina bila je viša u grupi fokalnih lezija u odnosu na grupu pacijenata sa difuznim lezijama mozga ($0,90 \pm 0,81 \mu\text{g/L}$ vs. $0,80 \pm 0,39 \mu\text{g/L}$), dok kad se posmatra medijana i interkvartilni opseg, ona je bila viša kod pacijenata sa difuznom lezijom mozga nego kod pacijenata sa fokalnom lezijom ($0,75 (0,24) \mu\text{g/L}$ vs. $0,59 (0,86) \mu\text{g/L}$).



Grafikon 9. Koncentracija proteina S100B (6h) u odnosu na tip lezije ($P=2,225$).

Za razliku od proteina S100B, neuron specifična enolaza pokazala je visoku statističku značajnu razliku u grupama pacijenata sa difuznom lezijom u odnosu na pacijente sa fokalnom lezijom mozga (54,7 $\mu\text{g/L}$ vs. 40,2 $\mu\text{g/L}$, $P < 0,0001$).



Grafikon 10. Koncentracija neuron-specifične enolaze (6h) u odnosu na tip lezije ($P < 0,0001$).

4.3.3. Distribucija proteina S100B i neuron-specifi ne enolaze (NSE) u raznim vremenskim ta kama

Vrednosti koncentracija proteina S100B i neuron-specifi ne enolaze (NSE) 6h, 24h, 48h i 72h nakon povrede glave sumirane su u tabeli 6.

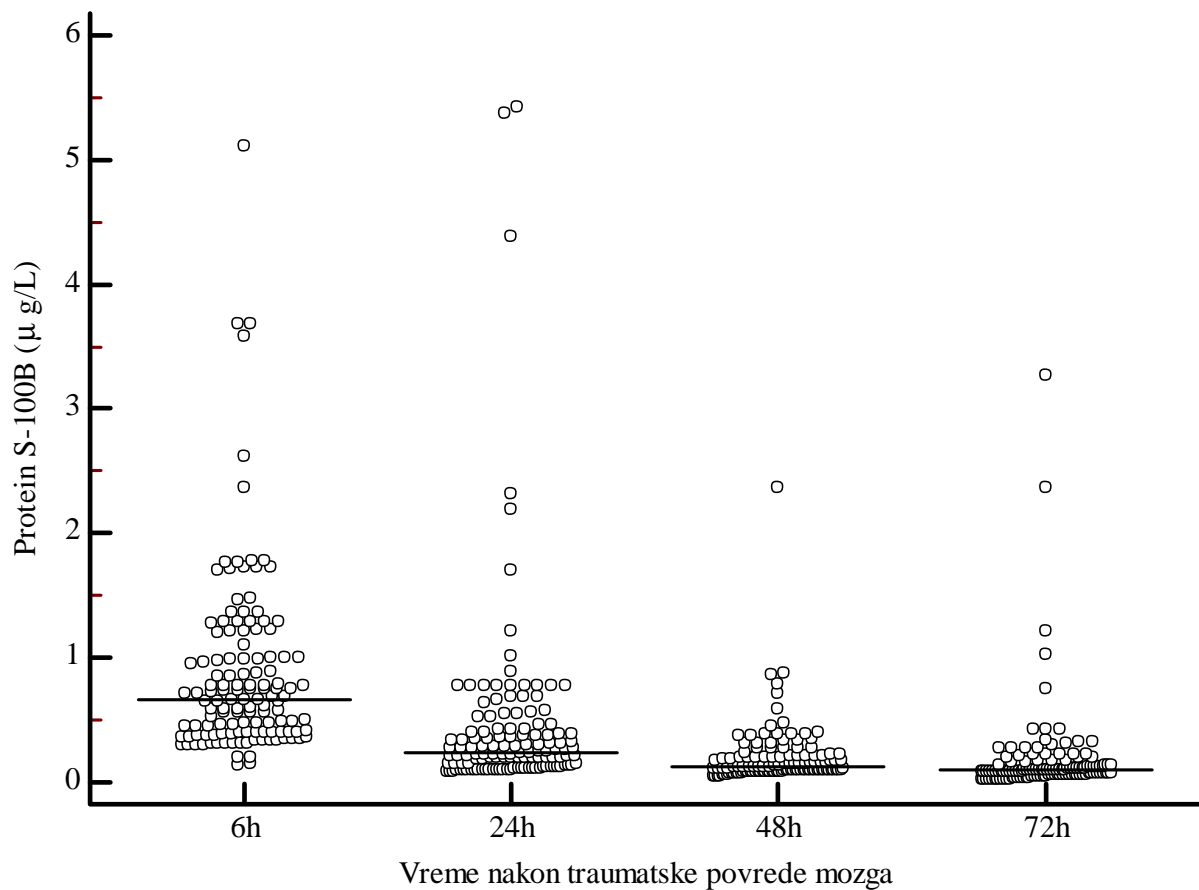
Koncentracije oba markera su se zna ajno smanjivale u navedenim vremenskim intervalima. Koncentracija proteina S100B se smanjila 7 puta ($P<0,0001$) a najve i pad koncentracije ovog markera zabeležen je izme u 6h i 24h od povrede glave. Manji pad zabeležen je za neuron-specifi nu enolazu, ija je koncentracija u 72h opala 2,5 puta u odnosu na po etnu (6h) ali tako e statisti ki zna ajno ($P<0,0001$).

Tabela 6. Koncentracije proteina S100B i neuron-specifi ne enolaze (NSE) 6h, 24h, 48h i 72h nakon povrede glave.

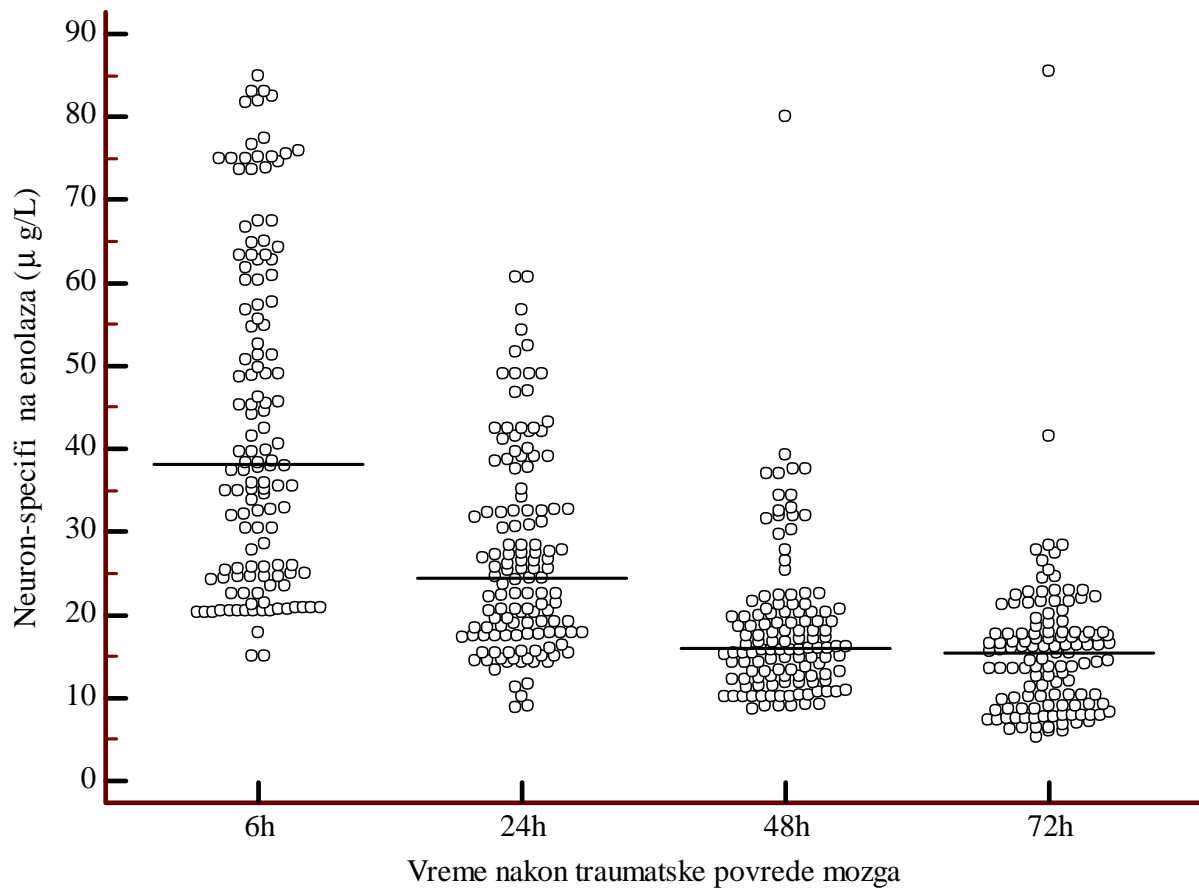
Vreme	S100B	NSE
6h	0,67 (0,63)	38,2 (35,6)
24h	0,24 (0,3)	24,4 (15,4)
48h	0,12 (0,12)	16,0 (7,8)
72h	0,09 (0,08)	15,4 (8,7)
P	<0,0001	<0,0001

Vrednosti su medijana (interkvartilni opseg).

Distribucija proteina S100B i neuron-specifi ne enolaze grafi ki je prikazana na grafikonima 11 i 12.



Grafikon 11. Distribucija proteina S100B 6h, 24h, 48h i 72h nakon povrede glave.



Grafikon 12. Distribucija neuron-specifi neenolaze 6h, 24h, 48h i 72h nakon povrede glave.

4.3.4. Koncentracije neuro-biomarkera u odnosu na ishod povrede

Pore enja koncentracija proteina S100B i neuron-specifi ne enolaze 6h, 24h, 48h i 72h od povrede, izme u pacijenata sa povoljnim (GOS 4, i 5) i onih sa nepovoljnim ishodom (GOS 1, 2 i 3) prikazano je u tabeli 7. Vrednosti oba biomarkera bile su statisti ki zna ajno više u svim momentima merenja u grupi pacijenata sa nepovoljnim ishodom u onosu na one sa povoljnim ishodom.

Tabela 7. Koncentracija proteina S100B i NSE kod pacijenata sa povoljnim (GOS 4, i 5) i nepovoljnim ishodom (GOS 1, 2 i 3).

Vreme	S100B			NSE		
	Povoljan ishod	Nepovoljan ishod	P	Povoljan ishod	Nepovoljan ishod	P
6h	0,48 (0,41)	0,96 (0,53)	<0,0001	32,53 (23,80)	56.50 (26,48)	<0,0001
24h	0,20 (0,23)	0,39 (0,46)	<0,0001	20,20 (11,38)	32.35 (15,30)	<0,0001
48h	0,11 (0,10)	0,22 (0,19)	<0,0001	15,45 (7,78)	18.90 (7,50)	0,001
72h	0,08 (0,05)	0,18 (0,23)	<0,0001	11,95 (8,35)	19.20 (6,10)	<0,0001

Vrednosti su medijana (interkvartilni opseg).

Rezultatati pore enja koncentracija proteina S100B i neuron-specifi ne enolaze 6h, 24h, 48h i 72h od povrede glave, u odnosu na smrtni ishod, tj. izme u preživelih i umrlih pacijenata prikazani su u tabeli 8. Za protein S100B uo ene su visoko statisti ki zna ajne razlike u koncentracijama u odnosu na ishod le enja. U grupi umrlih pacijenata koncentracije ovog proteina bile su zna ajno više u svakom momentu merenja u odnosu na pacijente koji su preživeli povredu glave. Sli no je uo eno i pore enjem vrednosi neuron-specifi ne enolaze; vrednosti ovog biomarkera tako e su bile su zna ajno više u grupi umrlih pacijenata.

Tabela 8. Pore enje koncentracija proteina S100B i NSE izme u umrlih i preživelih pacijenata.

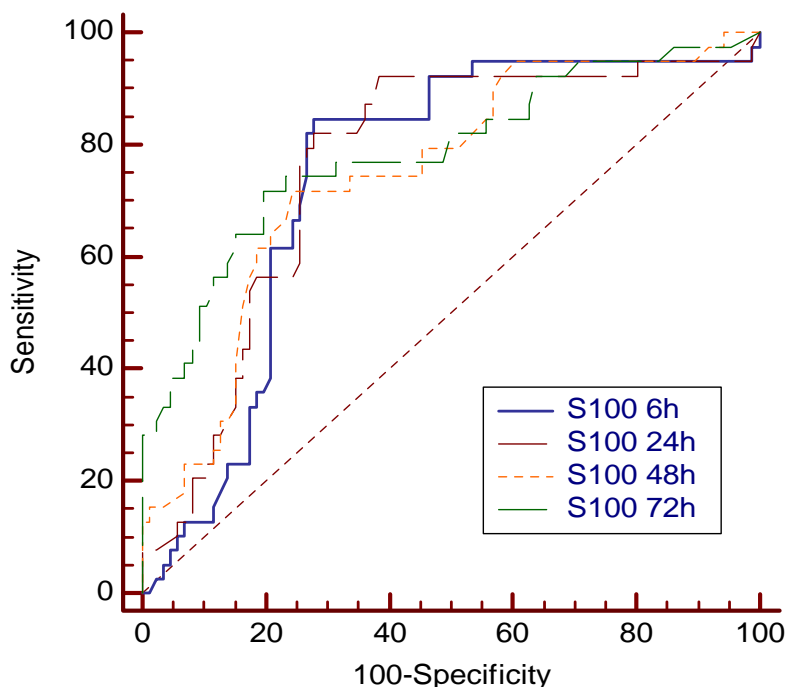
Vreme	S100B			NSE		
	Preživeli	Umrla	P	Preživeli	Umrla	P
6h	0,60 (0,56)	1,47 (0,79)	<0,0001	37,90 (33,0)	44,20 (38,6)	0,028
24h	0,22 (0,25)	0,78 (1,94)	<0,0001	22,50 (14,2)	39,0 (26,90)	0,001
48h	0,12 (0,11)	0,42 (0,66)	<0,0001	15,90 (7,87)	27,60 (21,15)	0,023
72h	0,09 (0,07)	0,42 (1,38)	<0,0001	14,20 (8,60)	21,55 (13,25)	<0,0001

Vrednosti su medijana (interkvartilni opseg).

4.4. Prognosti ka vrednost neurobiomarkera u predikciji nepovoljnog ishoda nakon traumatske lezije mozga

4.4.1. Diskriminativna mo proteina S100B i neuron-specifi ne enolaze u predikciji nepovoljnog ishoda

Validnost biomarkera, tj. njihova sposobnost da pravilno diskriminišu povoljan od nepovoljnog ishoda le enja ispitivana je pomo u ROC krive i površina ispod ROC krive (AUC). ROC kriva koja pokazuje disriminativnu mo proteina S100B u pojedinim momentima merenja u dijagnozi nepovoljnog ishoda prikazana je na grafikonu 13, dok su vrednosti površina ispod kriva prikazane u tabeli 9.



Grafikon 13. ROC (Receiver operating curve) kriva za protein S100B 6h, 24h, 48h and 72h nakon traumatske lezije mozga u predikciji nepovoljnog ishoda (GOS 1, 2 i 3).

Protein S100B je u svakom momentu rane posttraumatske faze merenja pokazao dobru dijagnostičku vrednost u predikciji nepovoljnog ishoda obzirom da su površine ispod ROC kriva za 6h, 24h, 48h i 72h nakon trauma bile veće od 0,7 i visoko statistički značajno su se razlikovale od referentne linije ($P < 0,0001$).

Tabela 9. Površina ispod ROC krive za Protein S100B u predikciji nepovoljnog ishoda (GOS 1, 2 i 3) nakon traumatske lezije mozga

Marker	AUC	SE	95% IP	P
S100B 6h	0,768	0,044	0,681-0,854	<0,0001
S100B 24h	0,788	0,043	0,704-0,873	<0,0001
S100B 48h	0,747	0,047	0,654-0,839	<0,0001
S100B 72h	0,786	0,047	0,693-0,879	<0,0001

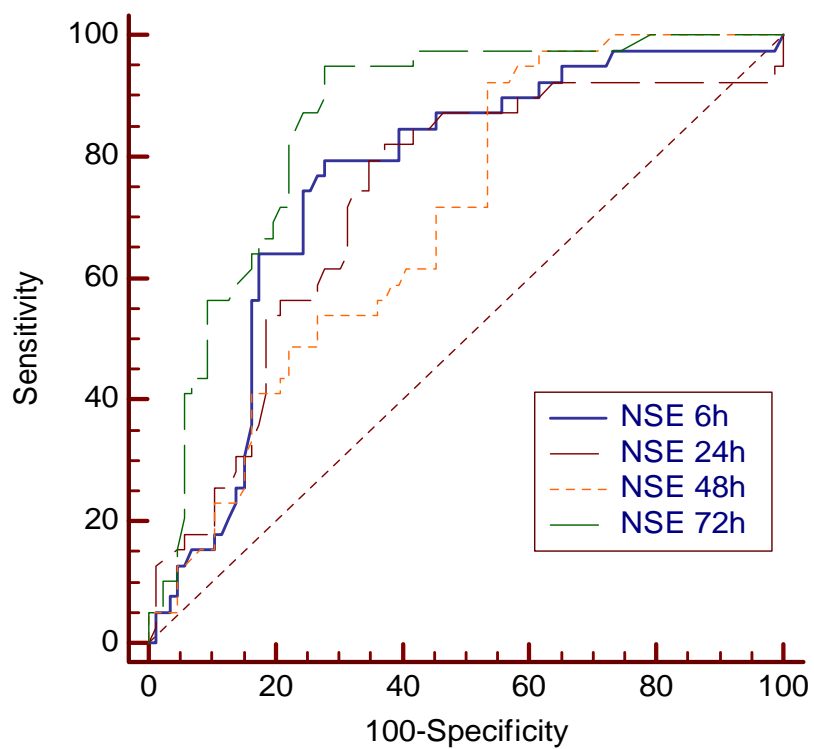
SE, standardna greška (*engl.* standard error); IP, interval poverenja.

ROC kriva koja pokazuje diskriminativnu moć neuron-specifične enolaze u pojedinim momentima merenja u dijagnozi nepovoljnog ishoda prikazana je na grafikonu 14, dok su vrednosti površina ispod kriva prikazane u tabeli 10. Neuron-specifična enolaza, merena 6h i 24h nakon povrede pokazala je dobru moć diskriminacije povoljnog i nepovoljnog ishoda (AUC 0,7-0,8) koja je bila visoko statistički značajna ($P < 0,0001$). Vrednost neuron-specifične enolaze merene 48h nakon povrede pokazala je prihvatljivu diskriminativnu sposobnost (AUC 0,6-0,7) koja takođe je bila visoko statistički značajna ($P < 0,0001$). Najbolju diskriminativnu moć pokazalo je merenje neuron-specifične enolaze 72h nakon povrede, obzirom da je površina ispod ROC krive bila 0,856 (AUC 0,8-0,9 predstavlja veoma dobru diskriminativnu moć).

Tabela 10. Površina ispod ROC krive za neuron-specifi nu enolazuu predikciji nepovoljnog ishoda (GOS 1, 2 i 3) nakon traumatske lezije mozga

Marker	AUC	SE	95% IP	P
NSE 6h	0,746	0,044	0,659-0,833	<0,0001
NSE 24h	0,739	0,047	0,646-0,831	<0,0001
NSE 48h	0,694	0,047	0,601-0,786	<0,0001
NSE 72h	0,856	0,034	0,788-0,923	<0,0001

SE, standardna greška (*engl.* standard error); IP, interval poverenja.



Grafikon 14. ROC (Receiver operating curve) kriva za neuron-specifi nu enolazu 6h, 24h, 48h i 72h nakon traumatske lezije mozga u predikciji nepovoljnog ishoda (GOS 1, 2 i 3).

Rezultati pore enja površina ispod ROC kriva odnosno diskriminativnih sposobnosti proteina S100B i neuron-specifi ne enolaze u predikciji nepovoljnog ishoda prikazani su na tabeli 11. Iako ne statisti ki zna ajno, ve u površinu ispod ROC krive imao je protein S100B od neuron-specifi ne enolaze u svim momentima merenja.

Tabela 11. Pore enje površina ispod ROC kriva (AUC) izme u proteina S100B i neuron-specifi ne enolaze u predikciji nepovoljnih ishoda

Vreme	Razlika u površinama	P
6h	0,022	0,554
24h	0,049	0,063
48h	0,053	0,250
72h	0,069	0,053

4.4.2. Prediktivna vrednost proteina S100B i neuron-specifi ne enolaze u dijagnozi nepovoljnog ishoda

Optimalne grani ne (cut off) vrednosti proteina S100B i neuron-specifi ne enolaze i njihove prediktivne sposobnosti u dijagnozi nepovoljnog ishoda nakon traumatske lezije mozga prikazani su u tabeli 12 pomo u senitivnosti (Sn), specifi nosti (Sp), pozitivne i negativne prediktivne vrednosti (PPN i NPV) i pozitivnog i negativnog odnosa verodostojnosti (LR+ i LR).

I protein S100B i neuron specifi na enolaza pokazale su malu i umerenu promenu verovatno a (LR+ 2-5, LR- 0,1-0,2). Sa pomeranjem momenta merenja smanjuje se senzitivnost, a pove ava specifi nost proteina S100B u prognozi nepovoljnog ishoda. Optimalna grani na (cut off) vrednost u prognozi nepovoljnog ishoda (GOS) za protein S100B je u 72 h i iznosi 0.113 $\mu\text{g/L}$ sa 71.7% senzitivnosti i 80.2% specifi nosti. Sa pomeranjem momenta merenja kod NSE se pove avaju i senzitivnost i specifi nost. Najbolje prediktivne vrednosti NSE dostiže u 72h kada sa cut-off vrednoš u 15.6 $\mu\text{g/L}$ pokazuje senzitivnost 94,9%, specifi nost 72,1%.

Tabela 12. Prediktivna vrednost proteina S100B i neuron-specifi ne enolaze u dijagnozi nepovoljnog ishoda (GOS 1, 2 i 3) nakon traumatske lezije mozga.

Marker	Grani na vrednost	Senzitivnost (%)	Specifi nost (%)	LR+	LR-	PPV (%)	NPV (%)
S100 6h	> 0,695 $\mu\text{g/L}$	86,4	72,1	3,1	0,2	61,3	91,2
S100 24h	> 0,258 $\mu\text{g/L}$	84,1	72,1	3,0	0,2	60,7	89,9
S100 48h	> 0,162 $\mu\text{g/L}$	71,8	75,6	2,9	0,4	57,1	85,5
S100 72h	> 0,113 $\mu\text{g/L}$	71,7	80,2	3,6	0,4	62,2	86,3
NSE 6h	> 42,4 $\mu\text{g/L}$	72,7	72,1	2,6	0,4	57,1	83,8
NSE 24h	> 24,3 $\mu\text{g/L}$	81,8	65,1	2,4	0,3	54,6	87,5
NSE 48h	> 14,2 $\mu\text{g/L}$	92,3	46,5	1,7	0,2	43,9	93,0
NSE 72h	> 15,6 $\mu\text{g/L}$	94,9	72,1	3,4	0,1	60,7	96,9

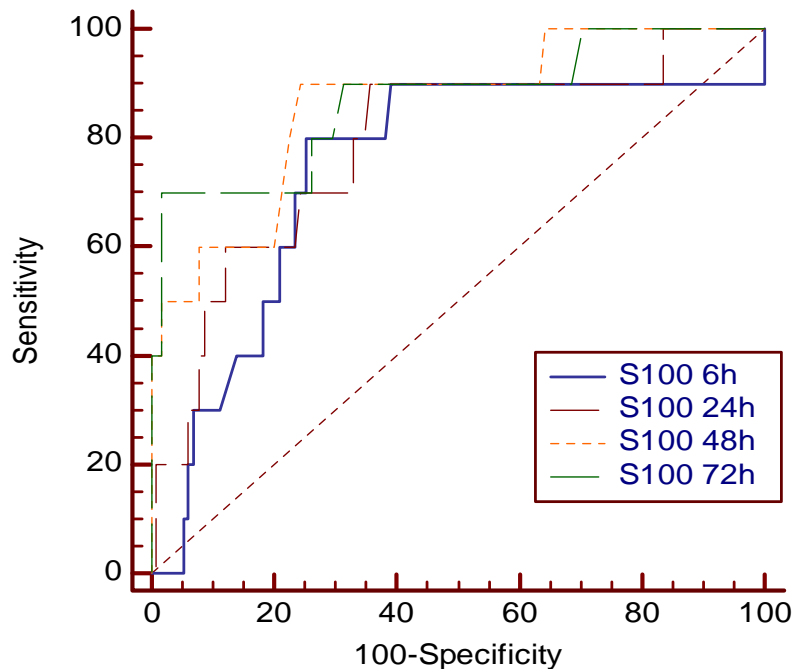
LR, odnos verodostojnosti (*engl.* likelihood ratio);

PPV, pozitivna prediktivna vrednost; NPV, negativna prediktivna vrednost.

4.5. Prognosti ka vrednost neuro-biomarkera u predikciji smrtnog ishoda nakon traumatske lezije mozga

4.5.1. Diskriminativna mo proteina S100B i neuron-specifi ne enolaze u predikciji smrtnog ishoda

ROC kriva koja pokazuje diskriminativnu mo proteina S100B u pojedinim momentima merenja u prognozi smrtnog ishoda prikazana je na grafikonu 15, dok su vrednosti površina ispod kriva prikazane u tabeli 13.



Grafikon 15. ROC (Receiver operating curve) kriva za protein S100 6h, 24h, 48h and 72h nakon traumatske lezije mozga u predikciji smrtnog ishoda.

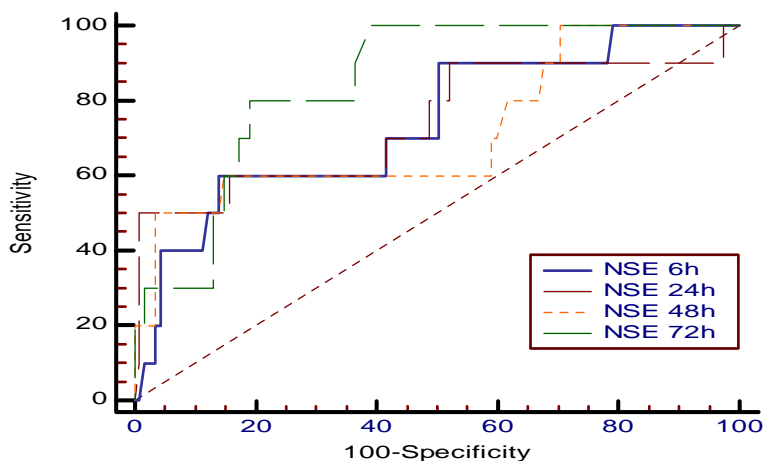
Protein S100B je u svakom momentu rane posttraumatske faze merenja pokazao dobru dijagnostičku mo u predikciji smrtnog ishoda obzirom da su površine ispod ROC kriva za 6h, 24h, 48h i 72h nakon trauma bile $>0,7$ i visoko statistički značajno su se razlikovale od referentne linije ($P < 0,0001$).

Tabela 13. Površina ispod ROC krive za protein S100B u predikciji smrtnog ishoda nakon traumatske lezije mozga.

Marker	AUC	SE	95% IP	P
S100 6h	0,810	0,07	0,732-0,874	<0,0001
S100 24h	0,856	0,06	0,787-0,913	<0,0001
S100 48h	0,860	0,06	0,787-0,916	<0,0001
S100 72h	0,868	0,07	0,797-0,922	<0,0001

SE, standardna greška (*engl.* Standard error); IP, interval poverenja.

ROC kriva koja pokazuje disriminativnu mo neuron-specifi ne enolaze u pojedinim momentima merenja u dijagnozi nepovoljnog ishoda prikazana je na grafikonu 16, dok su vrednosti površina ispod kriva prikazane u tabeli 14.



Grafikon 16. ROC (Receiver operating curve) kriva za neuron-specifi nu enolazu 6h, 24h, 48h i 72h nakon traumatske lezije mozga u predikciji smrtnog ishoda.

Neuron-specifi na enolaza, merena u 6h pokazala je prihvatljivu diskriminativnu sposobnost (AUC 0,6-0,7). Vrednost neuron-specifi ne enolaze merene 24h i 48h nakon povrede pokazala je dobru mo diskriminacije smrtnog ishoda (AUC 0,7-0,8). Najbolju diskriminativnu mo pokazalo je merenje neuron-specifi ne enolaze 72h nakon povrede, obzirom da je površina ispod rok krive bila 0,847 (AUC 0,8-0,9 predstavlja veoma dobru diskriminativnu mo).

Tabela 14. Površina ispod ROC krive za neuron-specifi nu enolazuu predikciji smrtnog ishoda nakon traumatske lezije mozga.

Marker	AUC	SE	95% IP	P
NSE 6h	0,675	0,07	0,587-0,754	0,011
NSE 24h	0,776	0,07	0,695-0,844	0,0001
NSE 48h	0,717	0,10	0,629-0,794	0,033
NSE 72h	0,847	0,05	0,771-0,905	<0,0001

SG, standardna greška (*engl.* Standard error); IP, interval poverenja.

Rezultati pore enja površina ispod ROC kriva odnosno diskriminativnih sposobnosti proteina S100B i neuron-specifi ne enolaze u predikciji smrtnog ishoda prikazani su na tabeli 15. Iako ne statisti ki zna ajno, ve u površinu ispod ROC krive imao je protein S100B u svim momentima merenja od neuron-specifi ne enolaze.

Tabela 15. Pore enje površina ispod ROC kriva (AUC) izme u proteina S100B i neuron-specifi ne enolaze u predikciji smrtnog ishoda

Vreme	Razlika u AUCs	P
6h	0,136	0,070
24h	0,083	0,060
48h	0,143	0,065
72h	0,022	0,756

4.5.2. Prediktivna vrednost proteina S100B i neuron-specifi ne enolaze u dijagnozi smrtnog ishoda nakon traumatske lezije mozga

Optimalne grani ne (cut-off) vrednosti proteina S100B i neuron-specifi ne enolaze i njihove prediktivne sposobnosti u dijagnozi smrtnog ishoda nakon traumatske lezije mozga prikazani su u tabeli 16.

Najve u senzitivnost pokazao je protein S100B u 48h od povrede glave, iji cut-off u tom trenutku ima najve u senzitivnost (90%) i najve i LR+ (0,3) a najmanji LR- (0,1), dok je najve u specifi nost (98.3%) protein S100B, pokazao u 72 satu sa optimalnom cut off vrednoš u za mortalitet 0.327 μ g/L. Što se ti e neuron-specifi ne enolaze cut-off vrednost 48h nakon traume pokazala je najve u specifi nost (96,5%) dok je cut-off vrednost u 72h nakon traume imala najve u senzitivnost (100%) I iznosila je 16.2 μ g/L.

Tabela 16. Prediktivna vrednost proteina S100B i neuron-specifi ne enolaze u dijagnozi smrtnog ishoda nakon traumatske lezije mozga.

Marker	Grani na vrednost	Senzitivnost (%)	Specifi nost (%)	LR+	LR-	PPV (%)	NPV (%)
S100 6h	> 0,876 μ g/L	86,7	74,8	3,4	0,2	28,6%	97,7%
S100 24h	>0,548 μ g/L	73,3	87,8	6,0	0,3	42,3%	96,2%
S100 48h	>0,204 μ g/L	90,0	75,7	3,7	0,1	23,1%	98,8%
S100 72h	>0,327 μ g/L	70,0	98,3	2,7	0,3	63,6%	97,4%
NSE 6h	>35,0 μ g/L	93,3	46,1	1,7	0,1	18,2%	98,1%
NSE 24h	>34,2 μ g/L	73,3	82,6	4,2	0,3	34,4%	96,0%
NSE 48h	>32,5 μ g/L	50,0	96,5	3,6	0,5	50,0%	95,7%
NSE 72h	>16,2 μ g/L	100,0	60,9	2,6	0,0	17,5%	100%

LR, odnos verodostojnosti (*engl.* likelihood ratio);

PPV, pozitivna prediktivna vrednost; NPV, negativna prediktivna vrednost.

5. DISKUSIJA

5. DISKUSIJA

Studija je dizajnirana kao prospektivna kohortna. Studijom je obuhvaćeno 130 politraumatizovanih pacijenata sa udruženom traumatskom lezijom mozga, hospitalizovanih u centralnoj jedinici intenzivne terapije Klinike za urgentnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije, u saradnji sa Centrom za urgentnu laboratorijsku dijagnostiku pri Centru za medicinsku biohemiju Kliničkog centra Srbije. U studiji su participirali pacijenti starosti od 18 do 65 godina, pri čemu je prosečna starost pacijenata iznosila 40.2 ± 13.8 godina, dok je najveći i procenat pacijenata 77.7% pripadao srednjem uzrastu od 26-64 godine. Većina pacijenata je bila muškog pola (76.9%).

Ključni mehanizam povređivanja kod 113 pacijenata (86.9%) je saobraćajni traumatizam (vozači, suvošači, putnici u vozilu, pešaci). Kod 17 pacijenata (13.1%) mehanizam povređivanja je bio pad s visine 3 metra.

Na osnovu ISS trauma skora, kojim je kvantifikovan stepen težine povrede na prijemu, 95 pacijenata (73.1%) je zadobilo kritične ili teške povrede (ISS ≥ 16), na šta ukazuje i srednja vrednost ISS skora 34.2 ± 15.9 . Ostatak pacijenata je zadobio teške (25.4%) i umereno teške povrede (1.5%), dok blagih povreda (ISS ≤ 15) nije bilo. Najveći i procenat pacijenata (53.8%) je na prijemu imao umereno tešku povredu mozga (GCS skor od 9-13), dok je prosečna vrednost GCS skora iznosila 8.9 ± 3.2 . Teška povreda mozga je dijagnostikovana kod više od trećine pacijenata (38.5%).

Prema ranom funkcionalnom neurološkom ishodu merenom GOS skorom četrnaestog dana nakon povrede mozga, pacijenata sa lošim je bilo 44 (33.8%), od čega je 15 pacijenata (11.5%) umrlo (GOS 1), dok je 86 pacijenata (66.2%) imalo dobar funkcionalni neurološki ishod. Na osnovu navedenog sveukupni mortalitet u studiji je bio 11.5%.

Neuroradiološko ispitivanje pacijenata koji su participirali u studiji bilo je bazirano na inicijalnoj CT dijagnostici. CT skeniranje je neophodno ne samo za dijagnozu i tretman traumatske lezije mozga, već i za prognozu, odnosno ishod pacijenta. Oba, kako CT karakteristike, tako i klasifikacioni sistemi su važni za prognozu nakon traume mozga. CT skeniranje ostaje metoda izbora u identifikaciji prisustva i ekstenzivnosti strukturnih oštećenja kod pacijenata sa traumatskom lezijom mozga u akutnoj fazi. Inicijalni CT nalazi su procenjivani na osnovu Marshall CT klasifikacije i Rotterdam CT

skora. CT klasifikacija je vrlo često korišten sistem za prognozu nakon traume mozga, koji uključuje anatomsku prirodu povrede i determiniše ishod nakon akutne traume. Zbog svega toga CT ostaje dijagnostika izbora za identifikaciju prisustva i ekstenzivnosti strukturnog oštećenja nakon akutne faze traumatske lezije mozga.

Maršal CT klasifikacija, primarno definiše ako je lezija difuzna (sa različitim stepenima težine) ili fokalna. Rotterdam CT skor je gradiran isto kao i Maršal klasifikacija na različite stepene težine od I-VI (VI je najviši nivo, kao i kod Maršal klasifikacije i ukazuje na povećan rizik od lošeg, tj. smrtnog ishoda nakon povrede).

Procentualno su najviše bile zastupljene CT lezije II i III po Maršal klasifikaciji kao i V (hirurški evakuisane lezije mozga). Kao što je i očekivano, mortalitet je bio značajno veći u grupi pacijenata sa najvišim Maršal skorom VI, koji predstavlja hiperdenzne ili mešovite, neevakuisane kompresivne lezije mozga. U grupi neurohirurški operisanih pacijenata (Maršal skor V) i Maršal skor IV (difuzna lezija sa srednjelinijским pomeranjem većim od 5mm, bez kompresivne lezije visoke ili srednje gustine), smrtni ishod se desio slučajno u slučaju, skor V-12.5% i skor IV 13.3%. Najmanji mortalitet zabeležen je u kategoriji Maršal II (difuzna lezija sa prisutnim cisternama i srednjelinijским pomeranjem od 0-5mm ili prisustvo lezija većeg denziteta- strana tela ili fragmenti kosti). U grupi pacijenata sa Maršal skorom I (bez vidljive patologije na CT prezentaciji) i Maršal skorom III (otok mozga bez kompresivnih lezija, sa komprimovanim ili odsutnim cisternama) nije zabeležen smrtni ishod. Slučajno mortalitetu u odnosu na Maršal klasifikaciju, i kod Rotterdam skora je najviši mortalitet (100%) zabeležen u grupi pacijenata sa Rotterdam skorom VI uz visoku statističku značajnost. U grupama pacijenata sa Rotterdam skorom IV i V (hirurški evakuisane kompresivne lezije), mortalitet je bio značajno manji, za Rotterdam skor IV 9.5%, dok je za Rotterdam skor V, mortalitet bio 12.5%. Najmanji mortalitet zabeležen je u grupi pacijenata sa Rotterdam skorom II (2.6%), dok u kategorijama Rotterdam skora I i III nije bilo smrtnih ishoda. Ovakvi rezultati, prvenstveno redukcijom mortaliteta u grupi neurohirurški operisanih pacijenata (Maršal V i Rotterdam V), ukazuju na značaj evakuacije kompresivnih lezija, u pacijenata sa traumatskom lezijom mozga, u redukciji mortaliteta u poređenju sa pacijentima sa komprimovanim ili odsutnim bazalnim cisternama, velikim srednjelinijским

pomeranjem i neevakuisanim kompresivnim hiperdenznim lezijama 25mm krvi. Tako e, mortalitet nije zabeležen u grupi Maršal i Rotterdam III, zato što je ve ina pacijenata sa srednjelinijskim pomeranjem 5mm operisana rukovode i se GCS skorom. Ukupno operisanih pacijenata je bilo 32 (24.6%), što korelira sa literaturnim podacima. Shodno iznetom, Maršal CT klasifikacija ima vrlo široku primenu u predikciji ishoda nakon traume mozga. Me utim, ovom klasifikacionom sistemu nedostaje nekoliko prate ih varijabli, za koje se pouzdano zna da su vrlo korisni prediktori ishoda: tSAH/intraventrikularna hemoragija, EDH i ekstenzivnost kompresije bazalnih cisterni. Na dalje, bez obzira na veliku popularnost Maršal CT klasifikacija ima nekoliko ograničenja. Prvo, definisanje intrakranijalne kompresivne lezije kao „evakuisane“ ili „neevakuisane“ zavisi od našeg saznanja šta se naknadno, zaista, dogodilo sa pacijentom. Shodno tome, ta klasifikacija može da se primeni samo retrospektivno. Slede e ograničenja se odnosi na volumen kompresivne lezije koji Maršal klasifikacija ograničava na 25cm³, ta veličina nije u potpunosti jasna, obzirom da Vodi i za hirurško lečenje traumatske lezije mozga ukazuju na različite granice zapremine kompresivnih lezija u zavisnosti od vrste lezije tj. hematoma (170). Prema navedenim vodi ima, EDH bi trebalo hirurški evakuisati u zavisnosti od GCS skora, nezavisno od veličine hematoma, čak i ako je 30 cm³. SDH bi trebalo hirurški evakuisati poštujući i GCS skor, čak i ako je hematom tanji od 10mm ili ako je prisutno srednjelinijsko pomeranje (midline shift) 5mm. Kontuzije/parenhimski hematomi se tretiraju operativno ako su veći od 50cm³ (170). Treće, Maršal CT skor ne klasifikuje tipove hematoma. Ishod nakon hirurgije zavisi od tipa hematoma. Mortalitet nakon operacije EDH je od 7-12.5%, SDH 40-60% i kontuzije 16-72% (170). Četvrto, Maršal CT skor ne kategorizuje ekstenzivnost kompresije bazalnih cisterni. Različite studije su dokazale da ukoliko se povećava veličina kompresije bazalnih cisterni, raste i mortalitet (171). Peto, tSAH nije uključena u predikciju ishoda. Prisustvo tSAH signifikantno utiče na ishod (171). Studija Evropskog konzorcijuma za traumu mozga je prikazala da 41% pacijenata sa umerenom i teškom povredom mozga ima tSAH. Nakon usaglašavanja svih varijabli: godine, GCS skor, motorni skor, uz prisustvo tSAH, potvrđena je visoka statistička značajnost u vezi sa lošim ishodom (172). Me utim, Maršal klasifikacioni sistem se široko primenjuje u predikciji IKP,

mortaliteta i funkcionalnog ishoda (170,173). Zbog toga je formiran novi CT klasifikacioni sistem kao improvizacija Maršal sistema, dodatkom tSAH i EDH i dalje kategorizacije kompresije bazalnih cisterni kao prediktora ishoda. Ovaj sistem obezbe uje bolju predikciju ishoda i naziva se Rotterdam CT skor (174). To je narastaju i skor od I do VI i veli ina skora pozitivno korelira sa krajnjim ishodom.

Ovom studijom je pokazano da mortalitet raste sa porastom kako Maršal skora, tako i Rotterdam CT skora, sa redukcijom mortaliteta u pacijenata koji su neurohirurški operisani (Maršal, Rotterdam V), kao što je i o ekivano. Oba skora su bila signifikantno viša kod pacijenata koji su nakon etrnaestog dana preminuli. Ono i saradnici su prou avaju i šestomese no preživljavanje na osnovu GOS skora (175) konstatovali da su svi pacijenti sa Maršal skorom I potpuno oporavljeni. U grupi sa Maršal skorom II, starosna dob, GCS skor i prisustvo multiplih parenhimskih lezija na CT prezentaciji signifikantno koreliraju sa ishodom. Za Maršal skor III i IV jedini prognosti ki faktor je GCS skor. Oba skoring sistema imaju dobar diskriminativni potencijal u predikciji ranog mortaliteta. U velikoj studiji CT prediktora ishoda, Nelsona i sar, Rotterdam skor precenjuje mortalitet u pore enju sa Maršal skorom (176). Navedeni autori su, tako e, objavili da intenzitet srednjelinijskog pomeranja, kao kontinuirana varijabla, je samo po sebi, bolji prediktor lošeg ishoda i mortaliteta u pore enju sa CT klasifikacionim sistemom. Na osnovu ovih nalaza, navedeni autori su predložili Stokholm skoring sistem. Ovaj sistem uklju uje veli inu srednjelinijskog pomeranja, prisustvo SAH-a ili intraventrikularne hemoragije, EDH, bilateralnog SDH, difuzne aksonalne lezije i kompresije bazalnih cisterni (176). Shodno navedenom, oba skoring sistema su odli ni prediktori ranog mortaliteta, dok Rotterdam CT skor obezbe uje bolju predikciju ishoda (dobar vs. loš).

Što se ti e povreda mozga, prema inicijalnoj CT prezentaciji, pratili smo pacijente sa difuznim i fokalnim lezijama. Od svih 130 pacijenata, prema CT prezentaciji više je bilo fokalnih lezija-102 pacijenta (78.5%), dok je pacijenata sa difuznom aksonalnom lezijom bilo 28 (21.5%). Od svih fokalnih lezija SDH je bio najzastupljeniji - 57 pacijenata (56%), zatim EDH 24 (24%), dok je fokalne kontuzije imao 21 pacijent (20%). Od svih navedenih lezija mozga kod 32 pacijenta (24.6%) je inicijalni CT nalaz komplikovan tSAH, što je zna ajno komplikovalo ishod pacijenta,

što korelira sa literaturnim podacima, jer dokumentovano je da je tSAH prisutna u pacijenta sa teškom povredom mozga (GCS 8) u 23-63% i najčešće je kod pacijenata sa SDH i hemoragijom kontuzijom i značajno pogoršava prognozu (177-179). Dodatak tSAH-a bilo kom CT klasifikacionom sistemu intenzivira snagu predikcije ishoda. Kod pacijenata sa fokalnim kompresivnim (mass) lezijama GCS skor je jedini signifikantni prognostički faktor u grupi EDH, budući da je samo prediktivni faktor kod SDH. Loš ishod je čest kod većine intracerebralnih hematoma i tSAH. Wilkins je još 1859. godine (180) referisao da tSAH nastaje kao posledica ruptуре intrakranijalnih arterija ili komunikantnih (mostnih) vena. Newbarr i Courville pretpostavljaju da se dešava ruptura finih krvnih sudova pije i arahnoidne za vreme smicanja i napinjanja, tj. dilatacije ispod dure (181). Freytag je referisao 1963. godine da SAH tokom traume nastaje zbog venske ruptуре. Tanak zid vena je osetljiviji na rupturu nego arterijski zid. Traumatska SAH je jedan od najvažnijih faktora koji utiču na sveukupni ishod kod pacijenata sa povredom glave. Mortalitet je 2-3 puta veći u pacijenata sa tSAH. Loš ishod se događa u 60-70% slučajeva.

Srednje linijsko pomeranje moždanog parenhima > 5mm, takođe, povećava mortalitet, što je i potvrđeno u studiji Singha i saradnika 2012. godine (182).

Većina studija je potvrdila da je mortalitet najmanji u grupi EDH. Razlika u fiziološkom odgovoru na traumu mozga postaje interesantna poslednjih godina, takođe, i godine života. Podaci sugerišu da postoji kontinuirana veza između u narastajućih godina i lošeg ishoda nakon traumatske lezije mozga.

Procena težine moždanog oštećenja kao i rana determinacija ishoda nakon TBI, naročito umereno teške i vrlo teške su prioriteta multidisciplinarnog tima lekara koji je involviran u kompleksno intenzivno lečenje ovih pacijenata. Neuromonitoring i savremene tehnike imaging dijagnostike, iako nisu dovoljni za evaluaciju težine moždanog oštećenja, te ne mogu da budu jedini i jasni vodiči, niti pokazatelji konačnog ishoda ovih pacijenata.

Određivanje koncentracija biohemijskih markera cerebralnog oštećenja vrlo je intenzivno i popularno u poslednjim dekadama (55,56). Neuron specifična enolaza (NSE) i protein S100B su najčešće istraživani markeri. Merenje njihovih koncentracija u serumu i cerebrospinalnoj tečnosti, nakon moždanog oštećenja, čini ih

verodostojnim pokazateljima stepena moždanog oštećenja i omogućava nam predikciju ishoda. (75,183,184).

Prema studiji Pleines-a i saradnika, oba markera imaju dijagnostičku i prognostičku značajku. Protein S100B nas informiše o ekstenzivnosti povrede i ishodu nakon povrede, dok NSE direktno procenjuje stepen oštećenja neurona i bolji je indikator neuroinflamacije u pacijenata sa vrlo teškom povredom mozga (185).

Rade i ovu studiju pokušali smo da ispitamo prognostičke vrednosti serumskih nivoa NSE i proteina S100B u politraumatizovanih pacijenata sa udruženom traumatskom lezijom mozga (blagom, umereno teškom i vrlo teškom) sa posebnim osvrtom na njihovu ulogu u predikciji ranog neurološkog ishoda etnaestog dana nakon povrede mozga. Kod svih pacijenata su praene serumske koncentracije proteina S100B i NSE u 4 vremenska momenta (6 sati nakon povreivanja, 24, 48 i 72 sata nakon povreivanja). Studija je pokazala značajne dinamičke promene koncentracija za oba markera kroz navedene vremenske intervale. Takođe, značajne su razlike i u odnosima inicijalnih koncentracija oba markera u odnosu na godine, pol, starost pacijenta i scoring sisteme, korišćene u studiji.

Po etna koncentracija proteina S100B u šestom satu od povreivanja je bila statistički značajno viša kod pacijenata muškog pola, nego kod pacijenata ženskog pola, obzirom da je i inicijalni ISS bio viši, a GCS niži kod pacijenata muškog pola. Muškarci su inicijalno imali teže povrede i tako i teže povrede mozga, što odgovara tvrdnji Pleinesa i saradnika (185) da je protein S100B dobar pokazatelj ekstenzivnosti povrede. Koncentracija NSE je bila, tako i, statistički značajno viša kod pacijenata muškog pola u odnosu na ženski pol (46.5µg/l vs 32.7µg/L), što korelira sa nižim GCS skorom kod muškaraca i težom povredom mozga, te time i ekstenzivnijom lezijom neurona. Na slici ne rezultate je ukazala i studija EL-Maraghia i saradnika (186), sprovedena na 20 pacijenata (18 muškaraca i 2 žene), gde su koncentracije NSE na prijemu bile signifikantno više u muškaraca nego u žena (10.8±8.1 vs 5.5±0.7), kao i studija de Kruijka i sar. koji su proučavali serumske koncentracije NSE kod 91 pacijenta (14% žena i 86% muškaraca). Srednje NSE koncentracije u serumu su bile više kod muškaraca (9.7 vs 7.6µg/L) (187). Naši rezultati koreliraju i sa saopštenjem

Nygaard-a i sar. koji su sakupljali serum i likvor i pratili serumske i likvorske koncentracije NSE kod 63 muškarca i 24 žene. Pronašli su da su NSE koncentracije bile signifikantno više kod pacijenata muškog pola (188). Me utim, Casimiro i sar. (189), kao i Vos i sar. (64) su prikazali da NSE ne korelira signifikantno sa polom pacijenata.

Za razliku od pola starost nije zna ajno uticala na inicijalne koncentracije proteina S100B i NSE. Iako ne statisti ki zna ajno koncentracija NSE u šestom satu nakon povrede glave je bila viša kod pacijenata od 65 godina u odnosu na mla e pacijente od 18-25 godina (44.65µg/L vs 38.40µg/L) i od 26-64 godine (44.65µg/L vs 37.90µg/L). Podaci su u korelaciji sa istraživanjem Casimira i sar. (189), koji su pratili 108 pacijenata (68 muškaraca i 40 žena) i referisali da koncentracije NSE nisu u korelaciji s godinama. Tako e su, Vos i sar. (64) dokazali isto na 85 pacijenata sa teškom povredom glave (GCS na prijemu 8), gde serumske koncentracije NSE ne koreliraju s godinama, ali da likvorske koncentracije NSE signifikantno koreliraju sa godinama.

Kada je u pitanju korelacija koncentracija biomarkera u odnosu na težinu povrede i tip lezije (fokalna vs difuzna), studijom je dokazano da su vrednosti NSE u šestom satu od povrede zna ajno korelirale sa GCS skorom (negativna korelacija). Visoke serumske koncentracije NSE bile su povezane sa niskim vrednostima GCS skora, odnosno težom povredom mozga i sa visokim vrednostima ISS skora, odnosno težim povredama pacijenata. Iako nisu dostigle statisti ku zna ajnost, korelacije inicijalnih koncentracija NSE sa vrednostima Maršal i Roterdam CT skora bile su pozitivnog smerra, odnosno ve e koncentracije NSE bile su povezane sa višim vrednostima navedenih CT scoring sistema , tj. težim povredama mozga.

Za razliku od NSE, inicijalne vrednosti proteina S100B zna ajno su korelirale sa svim skorovima težine povrede. Protein S100B pozitivno je korelirao sa Maršal CT skorom, Roterdam CT skorom i ISS skorom (190), dok je negativnu korelaciju ostvario sa GCS skorom. Dobijeni rezultati koreliraju sa rezultatima drugih studija. Guzel i sar. (191), Rotheral i sar. (192), kao i Herrmann i sar. (193) pokazuju da su vrednosti markera bile signifikantno više u pacijenata sa teškom povredom mozga

(GCS 8), uz negativnu korelaciju između u serumskih koncentracija biomarkera i GCS skora.

Sve traumatske lezije mozga, bilo fokalne, bilo difuzne, pratile su porastom serumskih koncentracija proteina S100B i NSE. Međutim, fokalne lezije kao što su cerebralna kontuzija ili SDH itd. inicijalno imaju više vrednosti proteina S100B u odnosu na difuzne lezije (193). Istovremeno, volumen kontuzije direktno korelira sa serumskim nivoom proteina S100B (185), što znači da kada je u pitanju procena težine moždanog oštećenja, mnogo je značajnija veličina zahvaćenog regiona, nego lokalizacija povrede. Samim tim, ishod je u direktnoj korelaciji sa volumenom lezije, te stoga i koncentracijom proteina S100B. NSE je pokazala visoku statističku značajnu razliku u grupi pacijenata sa difuznom lezijom mozga, što ide u prilog ekstenzivnosti neuronske lezije, čiji je NSE pokazatelj, obzirom da je jedini marker koji direktno procenjuje funkcionalno oštećenje neurona.

Maksimalne vrednosti koncentracija proteina S100B zabeležene su u šestom satu nakon povređivanja sa srednjom vrednošću u koncentracije $0.67\mu\text{g/L}$. Pratile su brzim padom sa srednjom vrednošću u od $24\mu\text{g/L}$ nakon 24 sata od povređivanja, uz dodatno sporo oslobađanje u naredna dva dana, uz konstantno povišene vrednosti u pacijenata sa lošim ishodom. U odnosu na pacijente sa dobrim ishodom ove vrednosti su bile signifikantno više u sva 4 vremenska intervala. Sekundarni porast koncentracije proteina S100B u 72. satu nakon povređivanja zabeležen je kod pacijenata koji su preminuli (GOS 1).

Slika u dinamiku promena koncentracija proteina S100B su prikazali i Thelin i saradnici, kao i Raabe i saradnici u svojim studijama (194-196). Navedeni autori su referisali povišene serumske koncentracije proteina S100B ili sekundarne pikove, koji su korelirali sa nalazom na kompjuterizovanoj tomografiji i sa lošim dugoročnim neurološkim ishodom, kod pacijenata sa umereno teškom i vrlo teškom TBI. Slike ne rezultate pronalazimo i u saopštenju meta analize Merciera i saradnika (197). Shodno iznetom, povišene serumske koncentracije ili sekundarni pikovi mogli su da ukažu na razvoj sekundarnih moždanih lezija kod neurotraumatizovanih pacijenata. Takođe, povišene serumske koncentracije proteina S100B u perifernoj cirkulaciji, bez vidljive patologije na kompjuterizovanoj tomografiji, bi mogle da budu korisni pokazatelji

blage povrede mozga. Prisustvo proteina S100B u perifernoj cirkulaciji indikuje disfunkciju hematoencefalne barijere, te može da bude i marker disfunkcije hematoencefalne barijere ili njene povećane permeabilnosti (198).

U našoj studiji su i koncentracije NSE beležile maksimalnu vrednost šestog sata nakon povre ivanja, sa srednjom vrednoš u koncentracije od 38 μ g/L. Te inicijalno visoke koncentracije bile su signifikantno više kod pacijenata sa lošim ishodom (GOS 1-3) (56.5 μ g/L vs. 32.53 μ g/L). Nakon šestog sata sledio je sporiji pad koncentracija NSE (za razliku od proteina S100B) uzi dalje, signifikantno više koncentracije kod pacijenata sa GOS 1-3, uz sekundarni porast koncentracije tre eg dana, tj. 72 sata nakon povrede mozga, samo kod pacijenata sa lošim ishodom (GOS 1-3). Kod pacijenata sa lošim ishodom uz sekundarni pik NSE, pratimo dugoro no povišene koncentracije NSE. Ovakva dinamika promena nije zabeležena u grupi pacijenata sa dobrim ishodom (GOS 4,5). Upravo ovaj sekundarni porast NSE , tre eg dana nakon povrede mozga, može da ukaže na razvoj sekundarne moždane lezije ili fatalni ishod, što su potvrdili Thelin i Raabe svojim studijama (194-196), kao i Cheng i saradnici u svojoj meta analizi (75).

Sposobnost biomarkera da pravilno diskriminišu povoljan od nepovoljnog ishoda ispitivana je pomo u ROC kriva i površina ispod ROC krive (AUC).

Protein S100B je u svakom momentu rane posttraumatske faze merenja pokazao dobru dijagnostiku ta nost u predikciji nepovoljnog ishoda, obzirom da su površine ispod ROC kriva za 6h, 24h, 48 i 72h nakon trauma bile ve e od 0.7 i visoko statisti ki zna ajno su se razlikovale od referentne linije.

NSE merena 6h i 24h nakon povrede pokazala je dobru mo diskriminacije povoljnog i nepovoljnog ishoda (AUC 0.7-0.8), koja je bila visoko statisti ki zna ajna. Vrednost NSE merena 48h nakon povrede pokazala je prihvatljivu diskriminativnu sposobnost (AUC 0.6-0.7), koja je tako e, bila visoko statisti ki zna ajna. Najbolju diskriminativnu mo , pokazalo je merenje NSE 72h nakon povrede, obzirom da je površina ispod ROC krive bila 0.856. Iako ne statisti ki

zna ajno, ve u površinu ispod ROC krive imao je protein S100B od NSE u svim momentima merenja.

Optimalne grani ne (cut off) vrednosti proteina S100B i NSE i njihove prediktivne sposobnosti u dijagnozi nepovoljnog ishoda nakon traumatske lezije mozga prikazani su pomo u senzitivnosti, specifi nosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti i pozitivnog i negativnog odnosa verodostojnosti.

I protein S100B i NSE pokazale su malu i umerenu promenu verovatno a. Sa pomeranjem momenta merenja smanjuje se senzitivnost, a pove ava specifi nost proteina S100B u prognozi nepovoljnog ishoda, dok se kod NSE pove avaju i senzitivnost i specifi nost.

Najbolje prediktivne vrednosti NSE u dijagnozi nepovoljnog ishoda (GOS 1-3), NSE dostiže u 72. satu, kada sa cut off vrednoš u 15,6 μ g/L, pokazuje senzitivnost 94.9% i specifi nost 72.1%. Optimalna cut off vrednost u dijagnozi nepovoljnih ishoda (GOS 1-3) za protein S100B je u 72 satu i iznosi 0.113 μ g/L sa 71.7% senzitivnosti i 80.2% specifi nosti.

U predikciji smrtnog ishoda, protein S100B je u svakom momentu rane posttraumatske faze merenja pokazao dobru dijagnosti ku ta nost u predikciji smrtnog ishoda, obzirom da su površine ispod ROC krive za 6h, 24h, 48h i 72h nakon trauma bile 0.7 i visoko statisti ki zna ajno su se razlikovale od refererentne linije.

NSE merena u 6h nakon trauma, pokazala je prihvatljivu diskriminativnu sposobnost (AUC 0.6-0.7). Vrednosti NSE merene 24h i 48h nakon povrede pokazale su dobru mo diskriminacije smrtnog ishoda (AUC 0.7-0.8). Najbolju diskriminativnu mo pokazalo je merenje NSE 72h nakon trauma, obzirom da je površina ispod ROC krive bila 0.847.

Iako ne statisti ki zna ajno, ve u površinu ispod ROC krive imao je protein S100B u svim momentima merenja u odnosu na NSE.

Optimalne cut off vrednost, u ovoj studiji, za predikciju smrtnog ishoda za protein S-100B je $0.327\mu\text{g/L}$ sa 98.3% specifičnosti, dok je optimalna cut off vrednost za predikciju smrtnog ishoda, za NSE $16.2\mu\text{g/L}$ sa 100% senzitivnosti.

U svojoj studiji Vos i saradnici (64) su referisali da nivo NSE $21.7\mu\text{g/L}$ je cut off vrednost za snažnu predikciju smrtnog ishoda, dok je cut off vrednost od $3.95\mu\text{g/L}$ snažan prediktor lošeg ishoda.

U meta analizi Merciera i saradnika granične vrednosti za protein S100B od $1.38\mu\text{g/L}$ do $10.5\mu\text{g/L}$ i od $2.16\mu\text{g/L}$ do $14\mu\text{g/L}$ su sugerisale smrtni ishod sa 100% specifičnosti (197).

Brojne studije su referisale o uticaju multiple trauma na serumske nivoe oba markera. Prema poslednjem saopštenju Thelina i saradnika, efekti multiple trauma na nivoe proteina S100B su limitirani na prvih 12 sati nakon povrede, dok je efekat na NSE mnogo izraženiji i značajno duži (do 30 sati). Hemoliza, najčešće, daje lažno pozitivne rezultate za NSE (199). Takođe, Telin navodi da su serumski nivoi protein S100B vrlo koristan marker sudbine moždanog tkiva u TBI (200).

Nivoi neuro biomarkera su u svakom trenutku merenja, bili signifikantno viši u pacijenata sa lošim ishodom (GOS 1-3) u odnosu na pacijente sa dobrim ishodom (GOS4,5), uključujući i četrnaesti dan nakon povrede. Prema statističkoj analizi-ROC analizi senzitivnosti i specifičnosti, NSE se definiše kao senzitivni marker u predikciji lošeg ishoda (senzitivnost u 72. satu je bila 94.9%), dok je protein S100B specifični marker u predikciji smrtnog ishoda (specifičnost u 72. satu je bila 98.3%).

6. ZAKLJUČCI

6. ZAKLJUČCI

1. Protein S100B i NSE predstavljaju novu generaciju biohemijskih markera cerebralnog oštećenja.
2. Oba markera imaju dobar diskriminativni potencijal u dijagnozi i predikciji lošeg neurološkog ishoda i smrtnog ishoda kod pacijenata nakon traumatske lezije mozga.
3. Oba markera imaju i dijagnostički i prognostički značaj kao prediktori ishoda kod pacijenata sa traumatskom lezijom mozga.
4. NSE je jedini marker koji direktno procenjuje stepen neurološkog oštećenja, a uz to je i pokazatelj neuroinflamacije.
5. Mortalitet i loš neurološki ishod su u signifikantnoj vezi sa visokim koncentracijama NSE.
6. Vrednosti NSE su signifikantno povišene kod pacijenata sa umerenom i teškom povredom mozga u odnosu na pacijente sa blagom povredom mozga.
7. Sekundarni porast NSE u 72. h nakon traumatske lezije mozga zabeležen je kod pacijenata sa lošim neurološkim ishodom (GOS \leq 3).
8. Protein S100B direktno ukazuje na ekstenzivnost primarne cerebralne lezije, bez obzira na zahvaćeni region mozga.
9. Protein S100B je pokazatelj povećane permeabilnosti ili disrupcije hematoencefalne barijere.
10. Mortalitet i loš neurološki ishod su u signifikantnoj vezi sa visokim koncentracijama proteina S100B kod pacijenata sa traumatskom lezijom mozga.
11. Vrednosti proteina S100B su signifikantno povišene u svim vremenskim intervalima kod pacijenata sa umerenom i teškom povredom mozga, u odnosu na pacijente sa blagom povredom mozga.
12. Sekundarni porast proteina S100B u 72. satu nakon traume mozga zabeležen je kod pacijenata koji su preminuli.
13. Granična vrednost proteina S100B u dijagnozi lošeg ishoda (GOS \leq 3) u ovoj studiji je $>0.113 \mu\text{g/L}$ sa 80.2% specifičnosti i 71.7% senzitivnosti.

14. Grani na vrednost proteina S100B u dijagnozi smrtnog ishoda u 72. h nakon povredjivanja u ovoj studiji je $> 0.327 \mu\text{g/L}$ sa 98.3% specifi nosti.
15. Grani na vrednost NSE u dijagnozi lošeg ishoda (GOS 3) u ovoj studiji je $>15.6 \mu\text{g/L}$ sa 94.9% senzitivnosti.
16. Grani na vrednost NSE u dijagnozi smrtnog ishoda u ovoj studiji je $> 16.2 \mu\text{g/L}$ sa 100% senzitivnosti i 60.9% specifi nosti.
17. NSE obezbedjuje bolji diskriminativni potencijal za predikciju lošeg ishoda (GOS 3 vs. GOS 4,5)
18. Protein S100B je specifi ni prediktor mortaliteta.

7. LITERATURA

7. LITERATURA

1. Maas AIR, Stocchetti N, Bullock R, Moderate and Severe Traumatic Brain Injury in Adults, *Lancet Neurol*, 2008; 7:728- 41.
2. Kristiansen T, Lossius HM, Rehn M, Epidemiology of trauma: a population-based study of geofraphic risk factors for injury deaths in the working-age population of Norway, *Injury*, 2014; 45:23-30.
3. Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, Butcher I, Lu J, McHugh GS. et al, Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics, *PloS Med*, 2008; Aug 5. 5(8): E 165.
4. Niedzwecki CM, Marwitz JH, Ketchum JM, Cifu DX, Dillard CM, Monasterio EA, Traumatic brain injury: a comparison of inpatient functional outcomes between children and adults, *J Head Trauma Rehabil*, 2008; Jul-Aug. 23(4):209-19.
5. Turgeon AF, Lauzier F, Burns KEA, Meade MO, Scales DC, Zarychanski R. et al, Determination of neurological prognosis in adult patients with severe traumatic brain injury: a survey of Canadian intensivists, neurosurgeons and neurologists, *Crit Care Med*, 2013; Feb 4, epub ahead of print.
6. Dawodu ST, Traumatic Brain Injury (TBI), Definition and Patophysiology, *Medscape*, 2015.
7. Saatman KE, Duhaime AC. et al, Classification of traumatic brain injury for targeted therapies, *Journal of Neurotrauma*, 2008; 25(7):719-38.
8. Teasdale G, Jennett B, Assessment of coma and impaired scale, *Lancet*, 1974; 2(7872):81-4.
9. “The Glasgow Coma Scale: clinical application in Emergency Departments”, *Emergency Nurse*, 2006; 14(8):30-5.
10. Seidenwurm DI, Introduction to brain imaging, *Fundamentals of Diagnostic, Radiology*, 2007.
11. Lee B, Newberg A, Neuroimaging in traumatic brain imaging, *NeuroRx*, 2005; 2(2):372-383.
12. Topal NB, Hakyemez B, Erdogan C. et al, MR imaging in the detection of diffuse axonal injury with mild traumatic brain injury, *Neurol Res*, 2008; Aug 7. Medline.

13. Tieves KS, Yang H, Layde PM, The epidemiology of traumatic brain injury in Wisconsin, 2001, *WMJ*. 2005; Feb. 104(2):22-5, 54.
14. Kraus JF, Black MA, Hessol N. et al, The incidence of acute brain injury and serious impairment in a defined population, *Am J Epidemiol*. 1984; Feb. 119(2):186-201.
15. Marik PE, Varon J, Trask T, Management of head trauma, *Chest*, 2002; 122:699-711.
16. Girling K, Management of head injury in the intensive-care unit, *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 2004; Vol. 4, No 2.
17. Gerlach R, Dittrich S, Schneider W, Ackermann H, Seifert V, Kieslich M, Traumatic epidural hematomas in children and adolescents: outcome analysis in 39 consecutive unselected cases, *Pediatr Emerg Care*, 2009; 25: 164-169.
18. Senft C, Schuster T, Forster MT, Seifert v, Gerlach R, Management and outcome of patients with acute traumatic subdural hematomas and pre-injury oral anticoagulation therapy, *Neurol Res*, 2009; 31: 1012-1018.
19. Smith DH, Meaney DF, Shull WH, Diffuse axonal injury in head trauma, *J Head Trauma Rehabil*, 2003; 18: 307-316.
20. Chung SW, Park YS, Nam TK, Kwon JT, Min BK, Hwang SN, Locations and clinical significance of non-hemorrhagic brain lesions in diffuse axonal injuries, *J Korean Neurosurg Soc*, 2012; 52: 377-383.
21. Chesnut RM, Secondary brain insults after head injury: clinical perspectives, *New Horiz*, 1995; 3:366-75.
22. Unterberg AW, Stover JF, Kress B, Kiening Kl, Edeme and brain trauma, *Neuroscience*, 2004; 129:1021-9.
23. Jeremitsky E, Omert L, Dunham CM, Protetch J, Rodriguez A, Harbingers of poor outcome the day after severe brain injury: hypothermia, hypoxia and hypoperfusion,. *J Trauma*, 2003; 54(2):312-319.

24. Greve MW, Zink BJ, Patophysiology of traumatic brain injury, *Mt Sinai J Med*, 2009; 76: 97-104.
25. Graham DI, Ford I, Adams JH, Teasdale GM, Lawrence AE. et al, Ischaemic brain damage is still common in fatal non-missile head injury, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1989; 52: 346-350.
26. Marion DW, Darby J, Yonas H, Acute regional cerebral blood flow changes caused by severe head injuries, *J Neurosurg* 1991; 74: 407-414.
27. McLaughlin MR, Marion DW, Cerebral blood flow and vasoresponsivity within and around cerebral contusions, *J Neurosurg*, 1996; 85: 871-876.
28. Salvant JB Jr, Muizelaar JP, Changes in cerebral blood flow and metabolism related to the presence of subdural hematoma, *Neurosurgery*, 1993; 33: 387-393.
29. Botteri M, Bandera E, Minelli C, Latronico N, Cerebral blood flow thresholds for cerebral ischemia in traumatic brain injury, A systemic review, *Crit Care Med*, 2008; 36: 3089-3092.
30. White H, Venkatesh B, Cerebral perfusion pressure in neurotrauma: a review, *Anesth Analg*, 2008; 107: 979-988.
31. O Phelan KH, Park D, Efirid JT, Johnson K, Albano M, Beniga J. et al, Patterns of increased intracranial pressure after severe traumatic brain injury, *Neurocrit Care*, 2009; 10: 280-286.
32. Czigner A, Mihaly A, Farkas O, Buki A, Krisztin-Peva B, Dobo E. et al, Kinetics of the cellular immune response following closed head injury, *Acta Neurochir (Wien)*, 2007; 149: 281-289.
33. Kelly BJ, Luce JM, Current concepts in cerebral protection, *Chest*, 1993; 103: 1246-1254.
34. Werner C, Engelhard K, Patophysiology of traumatic brain injury, *Br J Anaesth*, 2007; 99: 4-9.
35. Mehta A, Prabhakar M, Kumar P, Deshmukh R, Sharma PL, Excitotoxicity: bridge to various triggers in neurodegenerative disorders, *Eur J Pharmacol*, 2013; 698: 6-18.
36. Zipfel GJ, Babcock DJ, Lee JM, Choi DW, Neuronal apoptosis after CNS injury: the roles of glutamate and calcium, *J Neurotrauma*, 2000; 17: 857-869.

37. Faden AI, Demediuk P, Panter SS, Vink R, The role of excitatory amino acids and NMDA receptors in traumatic brain injury, *Science*, 1989; 244: 798-800.
38. Park E, Bell JD, Baker AJ, Traumatic brain injury: can the consequences be stopped? *CMAJ*, 2008; 178: 1163-1170.
39. Deng Y, Thompson BM, Gao X, Hall ED, Temporal relationship of peroxynitrite-induced oxidative damage, calpain-mediated cytoskeletal degradation and neurodegeneration after traumatic brain injury, *Exp Neurol*, 2007; 205: 154-165.
40. Choi DW. Ionic dependence of glutamate neurotoxicity, *J Neurosci*, 1987; 7: 369-379.
41. Choi DW, Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture is calcium dependent, *Neurosci Lett*, 1985; 58: 293-297.
42. Yi Jh, Hazell AS, Excitotoxic mechanisms and the role of astrocytic glutamate transporters in traumatic brain injury, *Neurochem Int*, 2006; 48:394-403.
43. Danbolt NC, Glutamate uptake, *Prog Neurobiol*, 2001; 65:1-105.
44. Kugler P, Schmitt A, Glutamate transporter EAAC1 is expressed in neurons and glial cells in the rat nervous system, *Glia*, 1999; 27: 129-142.
45. Kondratskaya E, Shin MC, Akaike N, Neuronal glutamate transporters regulate synaptic transmission in single synapses on CA1 hippocampal neurons, *Brain Res Bull*, 2010; 81:53-60.
46. van Landeghem FK, Stover JF, Bechmann I, Bruck W, Unterberg A, Buhner C. et al, Early expression of glutamate transporter proteins in ramified microglia after controlled cortical impact injury in the rat, *Glia*, 2001; 35: 167-179.
47. Gegelashvili G, Dehnes Y, Danbolt NC, Schousboe A, The high-affinity glutamate transporters GLT1, GLAST, and EAAT4 are regulated via different signalling mechanisms, *Neurochem Int*, 2000; 37: 163-170.
48. Halliwell B, Gutteridge JMC, *Free Radicals in Biology and Medicine*, 4th ed. New York: Oxford University Press Inc; 2007.
49. Zaleska MM, Floyd RA, Regional lipid peroxidation in rat brain in vitro: possible role of endogenous iron, *Neurochem Res*, 1985; 10:397-410.

50. Kowaltowski AJ, Vercesi AE, Mitochondrial damage induced by conditions of oxidative stress, *Free Radic Biol Med*, 1999; 26: 463-471.
51. Ankarcróna M, Dypbukt JM, Bonfoco E, Zhivotovsky B, Orrenius S, Lipton SA. et al, Glutamate-induced neuronal death: a succession of necrosis or apoptosis depending on mitochondrial function, *Neuron*, 1995; 15: 961-973.
52. Suzuki K, Hata S, Kawabata Y, Sorimachi H, Structure, activation, and biology of calpain, *Diabetes* 2004; 53 Suppl 1, 12-18.
53. Huang Y, Wang KK, The calpain family and human disease, *Trends Mol Med*, 2001; 7: 355-362.
54. Saatman KE, Creed J, Raghupathi R, Calpain as a therapeutic target in traumatic brain injury, *Neurotherapeutics*, 2010; 7: 31-42.
55. Hardemark HG, Ericsson N, Kotwica Z, et al, S100 protein and neuron-specific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage, *J Neurosurg* 1989;71:727-31.
56. Raabe A, Grolms C, Sorge O, Zimmermann M, Seifer V, Serum S100B protein in severe head injury, *Neurosurgery*, 1999;45:477-83.
57. Moore BW, A soluble protein characteristics of the nervous system, *Biochem Biophys Res Commun*, 1965;19:739-744.
58. Townend WJ, Guy MJ, Pani MA, Martin B, Yates DW, Head injury outcome prediction in the emergency department: a role for protein S100B? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002;73(5):542-6.
59. Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ, Kroetz M, Mussak T, Kanz KG. et al, Serum S100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study, *Shock*, 2006;25(5):446-53.
60. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W, The S100 protein family: History, function, and expression, *Brain Research Bulletin*, 1995;37:417-29.
61. Mori T, Studies on astrocyte specific antigen (astroprotein), *Neurochemistry (Tokyo)*, 1970;9:75-8.

62. Routsis C, Stamataki E, Nanas S, Psachoulia C, Stathopoulos A, Koroneos A. et al, Increased levels of serum S100B protein in critically ill patients without brain injury, *Shock*, 2006;26(1):20-4.
63. Regner A, Kaufman M, Friedman G, Chemale I, Increased serum S100beta protein concentrations following severe head injury in humans: a biochemical marker of brain death? *Neuroreport*, 2001;12(4):691-4.
64. Vos PE, Lamers KJ, Hendriks JC, van Haaren M, Beems T, Zimmerman C. et al, Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury, *Neurology*, 2004;62(8):1303-10.
65. Woertgen C, Rothoerl RD, Metz C, Brawanski A, Comparison of clinical, radiologic, and serum marker as prognostic factors after severe head injury, *J Trauma*, 1999;47(6):1126-30. Erratum in: *J Trauma*, 2000;49(3):570-1. Comment in: *J Trauma*, 2000;49(3):570-1.
66. Petzold A, Green AJ, Keir G, Fairley S, Kitchen N, Smith M, Thompson EJ, Role of serum S100B as an early predictor of high intracranial pressure and mortality in brain injury: a pilot study, *Crit Care Med*, 2002;30(12):2705-10.
67. Anderson Re, Hansson LO, Nilsson O, Djilali-Merzoug R, Settergren G, High serum S100B levels for trauma patients without head injuries, *Neurosurgery*, 2001;48(6):1255-8;discussion 1258-60.
68. Savola O, Pyhtinen J, Leino TK, Siitonen S, Niemelä O, Hillbom M, Effects of head and extracranial injuries on serum protein S100B levels in trauma patients, *J Trauma*, 2004;56(6):1229-34; discussion 1-4.
69. da Rocha AB, Schneider RF, de Freiras GR, Andre C, Grivicich I, Zanoni C. et al, Role of serum S100B as a predictive marker of fatal outcome following isolated severe head injury or multitrauma in males, *Clin Chem Lab Med*, 2006;44(10):1234-42.
70. Moore BW, McGregor D, Chromatographic and electrophoretic fractionation of soluble proteins of brain and liver, *J Biol Chem*, 1965;240: 1647-53.
71. Schmechel D, Marangos PJ, Brightman N, Neuron specific enolase is a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells, *Nature*, 1978;276:834-7.

72. Pelinka LE, Hertz H, Mauritz W, Haranda N, Jafarmadar M, Albrecht M. et al, Nonspecific increase of systemic neuron-specific enolase after trauma: clinical and experimental findings, *Shock*, 2005;24(2):119-23.
73. Cooper EH, Neuron-specific enolase, *Int J Biol Markers*, 1994;4:205-10.
74. Chabok SY, Moghadam AD, Saneei Z, Amlashi FG, Leili EK, Amiri ZM, Neuron specific enolase and S100BB as outcome predictors in severe diffuse axonal injury, *J Trauma Acute Care Surg*, 2012;72(6):1654-7.
75. Cheng F, Yuan Q, Yang J, Wang W, Liu H, The prognostic value of serum neuron-specific enolase in traumatic brain injury: systemic review and meta-analysis, *PloS One*, 2014;9(9):e106680.
76. Begaz T, Kyriacou DN, Segal J, Bazarian JJ, Serum biochemical markers for post-concussion syndrome in patients with mild traumatic brain injury, *J Neurotrauma*. 2006;23: 1201-1210.
77. Gradisek P, Osredkar J, Korsic M, Kremzar B, Multiple indicators model of long-term mortality in traumatic brain injury, *Brain Inj*, 2012;26: 1472-1481.
78. Ingebrigsten T, Romner B, Biochemical serum markers of traumatic brain injury. *J Trauma*, 2002;52(4):798-808.
79. Pelinka LE, Kroepfl A, Schmidhammer R, Krenn M, Buchinger W, Redl H, Raabe A, Glial fibrillary acidic protein in serum after traumatic brain injury and multiple trauma, *J Trauma*, 2004;57(5):1006-12.
80. Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, de Bruijn CH, Lamers KJ, Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: A comparative analysis of serum concentrations of protein S100B and glial fibrillary acidic protein, *Stroke*, 2000;31(11):2670-7.
81. Coplin WM, Longstreth WT Jr, Lam AM, Chandler WL, Mayberg TS, Fine JS, Winn HR, Cerebrospinal fluid creatine kinase-BB isoenzyme activity and outcome after subarachnoid hemorrhage, *Arch Neurol*, 1999;56(11):1348-52. Comment in: *Arch Neurol*, 1999;56(11):1327-8.
82. Griesbach GS, Hovda Da, Gomez-Pinilla F, Sutton RL, Voluntary exercise or amphetamine treatment, but not the combination, increases hippocampal brain-

- derived neurotrophic factor and synapsin I following cortical contusion injury in rats, *Neuroscience*, 2008;154(2):530-40.
83. Saha RN, Liu X, Pahan K, Up-regulation of BDNF in astrocytes by TNF- α : a case for the neuroprotective role of cytokine, *J Neuroimmune Pharmacol*, 2006;1(3):212-22.
 84. Rodrigues E, Oliveira C, Cambrussi A, Gomes G, Godoy D, da Rocha AB. et al, Increased serum brain derived neurotrophic factor (BDNF) following isolated severe traumatic brain injury in humans, *Brain Inj*, 2008;22 (Suppl 1): 165.
 85. Zink BJ, Traumatic brain injury outcome: concepts for emergency care, *Ann Emerg Med*, 2001;37(3):318-32.
 86. Finfer SR, Cohen J, Severe traumatic brain injury, *Resuscitation*, 2001;48(1):77-90.
 87. Pineda JA, Wang KK, Hayes RL, Biomarkers of proteolytic damage following traumatic brain injury, *Brain Pathol*, 2004;14(2):202-9.
 88. Pineda JA, Lewis SB, Valadka AB, Papa L, Hannay HJ, Heaton SC. et al, Clinical significance of α II-spectrin breakdown products in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury, *J Neurotrauma*, 2007;24(2):354-66.
 89. Raghupathi R, Cell death mechanisms following traumatic brain injury, *Brain Pathol*, 2004;14(2):215-22.
 90. Satchell MA, Lai Y, Kochanek PM, Wisniewski SR, Fink EL, Siedberg NA. et al, Cytochrome c, a biomarker of apoptosis, is increased in cerebrospinal fluid from infants with inflicted brain injury from child abuse. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2005;25(7):919-27.
 91. Eldadah BA, Faden AI, Caspase pathways, neuronal apoptosis, and CNS injury, *J Neurotrauma*, 2000;17(10):811-29.
 92. Zhang X, Graham SH, Kochanek PM, Marion DW, Nathaniel PD, Watkins SC, Clark RS, Caspase-8 expression and proteolysis in human brain after severe head injury, *FASEB J*. 2003;17(10):1367-9.
 93. Chen J, Zhou T, Liu C, Shapiro JP, Brauer MJ, Kiefer MC. et al, Protection from Fas-mediated apoptosis by a soluble form of the Fas molecule, *Science*, 1994;263(5154):1759-62.

94. Crespo AR, Da Rocha AB, Jotz GP, Schneider RF, Grivicich I, Pinheiro K. et al, Increased serum sFas and TNFalpha following isolated severe head injury in males, *Brain Inj*, 2007;21(4):441-7.
95. Lo YM, Rainer TH, Chan LY, Hjelm NM, Cocks RA, Plasma DNA as a prognostic marker in trauma patients, *Clin Chem*, 2000;46(3):319-23.
96. Lam NY, Rainer TH, Chan LY, Joynt GM, Lo YM, Time course of early and late changes in plasma DNA in trauma patients, *Clin Chem*, 2003;49(8):1286-91.
97. Campello Yurgel V, Ikuta N, Brondani da Rocha A, Lunge VR, Fett Schneider R, Kazantzi Fonseca AS. et al, Role of plasma DNA as a predictive marker of fatal outcome following severe head injury in males, *J Neurotrauma*, 2007;24(7):1172-81.
98. Gop evi A, Mazul-Sunko B, Marout J, Sekuli A, Antoljak N, Siranovi M. et al, Plasma interleukin-8 as a potential predictor of mortality in adult patients with severe traumatic brain injury, *Tokohu J Exp Med*, 2007;211(4):387-93.
99. Mussack T, Biberthaler P, Kanz KG, Wiedemann E, Gippner-Steppert C, Mutschler W, Jochum M, Serum S100B and interleukin-8 as predictive markers for comparative neurologic outcome analysis of patients after cardiac arrest and severe traumatic brain injury, *Crit Care Med*. 2002;30(12):2669-74. Comment in: *Crit Care Med*. 2002;30(12):2778-9. *Crit Care Med*. 2003;31(9):2415-6; author reply 2416-7.
100. Bondanelli M, Ambrosio MR, Zatelli MC, De Marinis L, degli Uberti EC, Hypopituitarism after traumatic brain injury, *Eur J Endocrinol*, 2005;152(5):679-91.
101. Won SJ, Kim DY, Gwag BJ, Cellular and molecular pathways of ischemic neuronal death, *J Biochem Mol Biol*, 2002;35(1):67-86.
102. Yokota H, Naoe Y, Nakabayashi M, Unemoto K, Kushimoto S, Kurokawa A. et al, Cerebral endothelial injury in severe head injury: the significance of measurements of serum thrombomodulin and the von Willebrand factor, *J Neurotrauma*. 2002;19(9):1007-15.

103. Mendolicchio GL, Ruggeri ZM, New perspectives on von Willebrand factor functions in hemostasis and thrombosis, *Semin Hematol*, 2005;42(1):5-14.
104. Becker S, Schneider W, Kreuz W, Jacobi G, Scharrer I, Nowak-Gttl U, Post-trauma coagulation and fibrinolysis in children suffering from severe cerebro-cranial trauma, *Eur J Pediatr*, 1999;158 Suppl 3:S197-202.
105. De Oliveira CO, Reimer AG, Da Rocha AB, Grivicich I, Schneider RF, Roisenberg I. et al, Plasma von Willebrand factor levels correlate with clinical outcome of severe traumatic brain injury, *J Neurotrauma*, 2007;24(8):1331-8.
106. Vu TH, Werb Z, Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology, *Genes Dev*, 2000;14(17):2123-33.
107. Suehiro E, Fujisawa H, Akimura T, Ishihara h, Kajiwara K, Kato S. et al, Increased matrix metalloproteinase-9 in blood in association with activation of interleukin-6 after traumatic brain injury: influence of hypothermic therapy, *J Neurotrauma*, 2004;21(12):1706-11.
108. Maier B, Lehnert M, Laurer HL, Marzi I, Biphasic elevation in cerebrospinal fluid and plasma concentrations of endothelin 1 after traumatic brain injury in human patients, *Shock*, 2007;27(6):610-4.
109. da Rocha AB, zanoni C, de Freitas Gr, Andr c, Himelfarb S, Schneider RF. et al, Swrum Hsp70 as an early predictor of fatal outcome after severe traumatic brain injury in males, *J Neurotrauma*, 2005;22(9):996-77.
110. Pittet JF, Lee H, Morabito D, Howard MB, Welch WJ, Mackersie RC, Serum levels of Hsp72 measured early after trauma correlate with survival, *J Trauma*, 2002;52(4):611-7; discussion 617.
111. Acerini Cl, Tasker RC, Bellone S, Bona G, Thompson CJ, Savage MO, Hypopituitarism in childhood and adolescence following traumatic brain injury: the case for prospective endocrine investigation, *Eur J Endocrinol*, 2006;155(5):663-9.
112. Aimarreti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Gasperi M, Cannavò s, Scaroni C. et al, Residual pituitary function after brain injury-induced

- hypopituitarism: a prospective 12-month study, *J Clin Endocrinol Metab*, 2005;90(11):6085-92.
113. Schneider Hj, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A, Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systemic review, *JAMA*, 2007;298(12):1429-38.
 114. Tanriverdi F, Senyurek H, UnlCasanueva FF, Kelestimur F, High risk od hypopituitarism after traumatic brain injury: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma, *J Clin Endocrinol Metab*, 2006;91(6):2105-11.
 115. Samardži M, Gruji i D, Mi ovi M, Kraniocerebralne povrede, Samardži M, Hitna stanja u neurohirurgiji, „Obeležja“, Beograd, 2010; 87-124.
 116. Allen M, Miller R, *Essentials of neurosurgery*, Mc Graw-Hill Inc, New York, 1995.
 117. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, et al, The diagnosis of head injury requires a clsification based on computed axial tomography, *J Neurotrauma*, 1992; 9 Suppl 1: S287-92.
 118. Maas AIR, Hukkelhoven CWPM, Marshall LF, Steyerberg EW, Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors, *Neurosurgery*, 2005 dec.; 57(6): 1173-82.
 119. Provenzale JM. Imaging of traumatic brain injury: a review of the recent medical literature, *AJR AM J Roentgenol*, 2010;194(1): 16-9.
 120. Davis PC, Head trauma, *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007; 28(8): 1619-21.
 121. Bunn F, Roberts I, Tasker R, Akpa E, Hypertonic versus isotonic crystalloid for fluid resuscitation in critically ill patients, *Cohrane Database Syst Rev*, 2002; (1): CD002045. Update in *Cohrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD002045. PMID 11869619.
 122. Simon F. et al, Saline or Albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury, *N Engl J Med*, 2007; 357: 874-8.

123. Feinstein AJ, Patel MB, Sanui M, Cohn SMA MA, Majetschak M, Proctor KG, Resuscitation with pressors after traumatic brain injury, *J Am Coll Surg*, 2005; 201(4): 536-545. PMID 16183491.
124. Earle SA, de Moya MA, Zuccarelli JE, Norenberg MD, Proctor KG, Cerebrovascular resuscitation after polytrauma and fluid restriction, *J Am Coll Surg*, 2007; 204(2): 261-275. PMID 17254930.
125. Coles JP, Minhas PS, Fryer TD, Smielewski P, Algbirhio F, Donovan T, Downey SP, Williams G, Chatfield D, Matthews JC, Gupta AK, Carpenter TA, Clark JC, Pickard JD, Menon DK, Effect of hyperventilation on cerebral blood flow in traumatic head injury: clinical relevance and monitoring correlates, *Crit Care Med*, 2002; 30(9):1950-1959.
126. Davis DP, Idris AH, Sise MJ, Kennedy F, Eastman AB, Velky T. et al, Early ventilation and outcome in patients with moderate to severe traumatic brain injury, *Crit Care Med*, 2006; 34(4): 1202-1208. PMID 16484927.
127. Protheroe RT, Gwinnutt CL, Early hospital care of severe traumatic brain injury, *Anaesthesia*, 2011; 66(11): 1035-1047. PMID21950689.
128. Gabriel EJ, et al, Guidelines for prehospital management of traumatic brain injury, *J Neurotrauma*, 2002; Jan. 19(1): 111-74.
129. Gerlach R, Krause M, Seifert V, Goerlinger K, Hemostatic and hemorrhagic problems in neurosurgical patients, *Acta Neurochir*, 2009; 151: 873-900. PMID 19557305.
130. Peiniger S, Nienaber U, Lefering R, Braun M, Wafaisade A, Wutzler S. et al, the Trauma Registry of the Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (TR-DGU), Balanced massive transfusion ratios in multiple injury patients with traumatic brain injury, *Crit Care*, 2011; 15(1): R68. PMID 21342499.
131. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E. et al, Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline, *Crit Care*, 2010; 14: R52. PMID20370902.
132. Greuters S, van den Berg A, Franschman G, Viersen VA, Beishuizen A, Peerdeman SM. et al, ALARM-BLEEDING investigators, Acute and delayed

mild coagulopathy are related to outcome in patients with isolated traumatic brain injury, *Crit Care*, 2011; 15(1): R2. PMID 21208418.

133. Huber-Wagner S, Lefering R, Qvick LM, Körner M, Kay MV, Pfeifer KJ, et al, Working Group on Polytrauma of the German Trauma Society, Effect of whole-body CT during trauma resuscitation on survival: a retrospective multicenter study, *Lancet* 2009; 373(9673): 1445-1461. PMID 19321199.
134. Helm M, Schuster R, Hauke J, Lamp L, Tight control of prehospital ventilation by capnography in major trauma victims, *Br J Anaesth*, 2003; 90(3): 327-332. PMID 12594146.
135. Bullock R. et al, Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, *J Neurotrauma*, 3rd edition, 2007; 24(Suppl1):S1-S106.
136. Abdoh MG, Bekaert o, Hodel J, Diarra SM, Le Guerinel C, Nseir R, Bastuji-Garin S, Decq P, Accuracy of external ventricular drainage catheter placement, *Acta Neurochir (Wien)*, 2011.
137. Haddad S, Al Dawood AS, Al Ferayan A, Russell N, Tamim H, Arabi YM, Relationship between intracranial pressure monitoring and outcome in severe traumatic brain injury patients, *Anaesth Intensive Care*, 2011; 39(6):1043-1050.
138. Lam JM, Chan MS, Poon WS, Cerebral venous oxygen saturation monitoring: is dominant jugular bulb cannulation good enough? *Br J neurosurg*, 1996; 10:357-364.
139. Rosenthal G, Hemphill JC, Sorani M, Martin C, Morabito D, Obrist WD, Manley GT, Brain tissue oxygen tension is more indicative of oxygen diffusion than oxygen delivery and metabolism in patients with traumatic brain injury, *Crit Care Med*, 2009; 36(6):1917-1924.
140. Narotam PK, Morrison JF, Nathoo N, Brain tissue oxygen monitoring in traumatic brain injury and major trauma: outcome analysis of a brain tissue oxygen-directed therapy, *J Neurosurg*, 2009; 111(4):672-682.
141. Stewart C, Haitsma I, Zador Z, morabito D, Manley G, Rosenthal G, Hemphill JC, The New Licox Combined Brain Tissue Oxygen and Brain

- Temperature Monitor: Assessment of in Vitro Accuracy and Clinical Experience in Severe Traumatic Brain Injury, *Neurosurgery*, 2008; 63(6):1159-1165.
142. Zeiner A, Klewer J, Sterz F, Haugk M, Krizanac D, Testori C, Losert H, Ayati S, Holzer M, Non-invasive continuous cerebral temperature monitoring in patients treated with mild therapeutic hypothermia: an observational pilot study, *Resuscitation*, 2010; 81(7):861-866.
143. Bhatia A, Gupta AK, Neuromonitoring in the intensive care unit.II, Cerebral oxygenation, monitoring and microdialysis, *Intensive Care Med*, 2007; 33(8):1322-1328.
144. 144. Coles JP, Minhas PS, Fryer TD, Smielewski P, Algbirihio F, Donovan T, Downey SP, Williams G, Chatfield D, Matthews JC, Gupta AK, Carpenter TA, Clark JC, Pickard JD, Menon DK, Effect of hyperventilation on cerebral blood flow in traumatic head injury: clinical relevance and monitoring correlates, *Crit Care Med*, 2002;, 30(9):1950-1959.
145. Mascia L, Zavala E, Bosma K, Pasero D, Decaroli D, Andrews P, Isnardi D, davi A, Arguis MJ, Berardino M, Ducati A, Brain IT group: high tidal volume is associated with the development of acute lung injury after severe brain injury: an international observational study, *Crit Care Med*, 2007; 35(8):1815-1820.
146. Mascia L, Grasso S, Fiore T, Bruno F, Berardino M, Ducati A, Cerebro-pulmonary interactions during the application of low levels of positive end-expiratory pressure, *Intensive Care Med*, 2005; 31(3):373-379.
147. Chesnut RM, Marshall SB, Plek J, Blunt BA, Klauber MR, Marshall LF, Early and late systemic hypotension as a frequent and fundamental source of cerebral ischemia following severe brain injury in the Traumatic Coma Data Bank, *Acta Neurochir Suppl*, (Wien), 1993; 59:121-125.
148. Strandvik GF, Hypertonic saline in critical care: a review of the literature and guidelines for use in hypotensive states and raised intracranial pressure, *Anaesthesia*, 2009; 64(9):990-1003.
149. Steiner LA, Andrew J, Czosnyka M, Chatfield DA, Salvador R, Coles JP, Gupta AK, Pickard JD, Menon DK, Direct comparison of cerebrovascular

- effects of norepinephrine and dopamine in head-injured patients, *Crit Care Med*, 2004; 32:1049-1054.
150. Sookplung P, Siriussawakul A, Malakouti A, Sharma D, Wang J, Souter MJ, Chestnut RM, Vavilala MS, Vasopressor use and effect on blood pressure after severe adult traumatic brain injury, *Neurocrit Care*, 2011; 15(1):46-54.
151. Jaeger M, Dengl M, Meixensberger J, Schuhmann MU, Effects of cerebrovascular pressure reactivity-guided optimisation of cerebral perfusion pressure on brain tissue oxygenation after traumatic brain injury, *Crit Care Med*, 2010; 38(5):1343-1347.
152. Mulzelaar JP, Lutz HA, Becker DP, Effect of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autoregulation in severely head-injured patients, *J Neurosurg*, 1984; 61:700-706.
153. Manninen PH, Lam AM, Gelb AV, Brown SC, The effect of high dose mannitol on serum and urine electrolytes and osmolality in neurosurgical patients, *Can J Anaesth*, 1987; 34:442-446.
154. Kamel H, Navi BB, Nakagawa K, Hemphill JC, Ko NU, Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials, *Crit Care Med*, 2011; 39(3):554-559.
155. Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M. et al, Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury, *J Neurosurg*, 1993; 79:363-368.
156. Clifton GL, Valadka A, Zygun D, Coffey CS, Drever P, Fourwinds S, Janis LS, Wilde E, Taylor P, Harshman K, Conley A, Puccio A, Levin HS, McCauley SR, Bucholz RD, Smith KR, Schmidt JH, Scott JN, Yonas H, Okonkwo DO, Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial, *Lancet Neurol*, 2011; 10:131-139.
157. Yablon SA, Post-traumatic seizures, *Arch Phys Med Rehabil*, 1993; 74:983-1001.
158. Temkin NR, Risk factors for posttraumatic seizures in adults, *Epilepsia*, 2003; 44 (Suppl 10):18-20.

159. Norwood SH, McAuley CE, Berne JD. et al, Prospective evaluation of the safety of enoxaparin prophylaxis for venous thromboembolism in patients with intracranial hemorrhagic injuries, *Arch Surg*, 2002; 137:696-70.
160. Devlin JW, Claire KS, Dulchavsky SA, Tyburski JG, Impact of trauma stress ulcer prophylaxis guidelines on drug cost and frequency of major gastrointestinal bleeding, *Pharmacotherapy*, 1999; 19:452-460.
161. Krishnan JA, Parce PB, Martinez A, Diette GB, Brower RG, Caloric intake in medical ICU patients: consistency of care with guidelines and relationship to clinical outcomes, *Chest*, 2003; 124(1):297-305.
162. Vespa P. et al, Tight glycemic control increases metabolic distress in traumatic brain injury: a randomised controlled within subjects trial, *Critical care Med*, 2012; Jun; 40(6):1923-9.
163. Vespa P. et al, Intensive insulin therapy reduces microdialysis glucose values without altering glucose utilization or improving the lactate/piruvate ratio after traumatic brain injury, *Crit Care Med*, 2006; 34(3).850-856.
164. Oddo M. et al, Impact of tight glycemic control on cerebral glucose metabolism after severe brain injury: a microdialysis study, *Crit Care Med*, 2008; 36(12):3233-3238.
165. Zafar SN, et al, Intensive insulin therapy in brain injury, A meta-analysis, *J Neurotrauma*, 2011; 28(7):1307-1317.
166. Kramer AH, et al, Optimal glycemic control in neurocritical patients: A systemic review and meta-analysis, *Critical Care*, 2012; 16:R203.
167. Roberts I, et al, CRASH trial collaborators: Effects of intravenous corticosteroids od death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH TRIAL): randomised placebo-control trial, *Lancet*, 2004; 364:1321-1328.
168. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL, Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach, *Biometrics*, 1988;44(3):837-45.
169. Youden WJ, Index for rating diagnostic tests, *Cancer*,. 1950;3:32-5.

170. Bullock MR, Chestnut R, Ghajar J, Gordon D, Hartl R, Newell DW, Servadei F, Walters BC, Wilberger JE, Guidelines for the surgical management of traumatic brain injury. *Neurosurgery* 2006; 58(Supplement): S2-S62.
171. Brain Trauma Foundation, Early indicators of prognosis in severe traumatic brain injury, *J Neurotrauma*, 2000; 17(6-7):555-627.
172. Servadei F, Murray GD, Teasdale GM. et al, Traumatic subarachnoid hemorrhage: demographic and clinical study of 750 patients from the European brain injury consortium survey of head injuries, *Neurosurgery*, 2002; 50(2):261-267. discussion 267-9.
173. Perel P, Arango M, Clayton T, Edwards P, Komolafe E, Poccock S, Roberts I, Shakur H, Steyerberg E, Yutthakasemsunt S, Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients, *BMJ*, 2008; 336(7641):425-429.
174. Maas AIR, Hukkelhoven C, Marshall LE, Steyerberg EW, Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristic: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors, *Neurosurgery*, 2005;57(6): 1173-1182.
175. Ono Y, Yamaura A, Kubota M, Okimura Y, Isobe, Outcome prediction in severe traumatic head injury: analyses of clinical prognostic factors, *J Neurosci*, 2001;8(2):120-3.
176. Nelson DW, Maccallum RM, Lilja A, Extended analysis of early computed tomography scans of traumatic brain injured patients, *J Neurotrauma*, 2010;64:51-64.
177. Kakarieka A, Review on traumatic subarachnoid hemorrhage, *Neurol Res*, 1997;19(3): 230-32.
178. Greene KA, Marciano FF, Johnson BA, Jacobowitz R, Spetzler R, Harrington TR, Impact of traumatic subarachnoid hemorrhage on outcome in nonpenetrating head injury. Part I. A proposed computerized tomography grading scale, *J Neurosurg*, 1995; 83(3): 445-52.

179. Okten AI, Gezerçan Y, Ergün R, Traumatic subarachnoid hemorrhage: a prospective study of 58 cases. *Ultus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2006; 12(2): 107-14.
180. Wilkins S, Sanguineous meningeal effusion, *Guy Hosp Rep*, 1859; 5:119-27.
181. Newbarr FD, Courville CB, Trauma as the possible, significant factor in rupture of congenital intracranial aneurysms, *J Forensic Spinal Cord injury*, 1958; 31:174-99.
182. Singh NS, Rampal V, Dewan Y, Grewal SS, Factors predicting outcome in patients with severe head injury: multivariate analysis, *The Indian Journal of Neurotrauma*, 2012;9(1):5-48.
183. Al Nimer F, Thelin E, Nystrom H. et al, Comparative assessment of the prognostic value of biomarkers in traumatic brain injury reveals an independent role for serum levels of neurofilament light, *PloS One*, 2015;10:e0132177.
184. Di Battista AP, Buonora JE, Rhind SG. et al, Blood biomarkers in moderate-to-severe traumatic brain injury: potential utilization of a multi-marker approach in characterizing outcome, *Front Neurol*, 2015;6:110.
185. Pleines UE, Morganti-Kossmann MC, Rancan M. et al, S100beta 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.
186. Sameh EL-Maraghy, Heba Yehia, Hazem Hossam, Ahmed Yehia, Hossam Mowafy, The prognostic value of neuron specific enolase in head injury, *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine*, 2013;1, 25-32.
187. de Kruijk JR, Leffers P, Menheere P. et al, S100B and neuron-specific enolase in serum of mild traumatic brain injury patients, A comparison with healthy controls, *Acta Neurol Scand*, 2001;103:175-9.
188. Nygaard O, Langbakk B, Romner B, Neuron-specific enolase concentrations in serum and cerebrospinal fluid in patients with no previous history of neurological disorders, *Scand J Clin Lab Invest*, 1998;58(3):183-6.

189. Casimiro M, Maitan S, De Pasquale F, et al, Cerebrospinal fluid and serum neuron-specific enolase concentration in a normal population, *Eur J Neurol*, 2005;5:369-74.
190. Korfias S, Stranjalis G, Boviatsis E, Psachoulia C, Jullien G, Gregson B, Mendelow AD, Sakas DE, Serum S-100b protein monitoring in patients with severe traumatic brain injury, *Intensive Care Med*, 2007; 33:255-260.
191. Guezel A, Er U, Tatli M, et al, Serum neuron-specific enolase as a predictor of short-term outcome and its correlation with Glasgow Coma Scale in traumatic brain injury, *Neurosurg Rev*, 2008;31(4):439-44.
192. Rotheroal RD, Woertgen C, Brawanski A, S-100 serum levels and outcome after severe head injury, *Acta Neurochir Suppl*, 2000;76:97-100.
193. Herrmann M, Jost S, Kutz S, et al, Temporal profile of release of neurobiochemical markers of brain damage after traumatic brain injury is associated with intracranial pathology as demonstrated in cranial computerized tomography, *J Neurotrauma*, 2000;17(2):113-22.
194. Thelin EP, Johannesson I, Nelson D, Bellander BM, S100B is an important outcome predictor in traumatic brain injury, *J Neurotrauma*, 2013;30(7):519-28.
195. Thelin EP, Nelson DW, Bellander BM, Secondary peaks of S100B in serum relate to subsequent radiological pathology in traumatic brain injury, *Neurocrit Care*, 2014;20(2):217-29.
196. Raabe A, Kopetsch O, Woszczyk A, Lang J, Gerlach R, Zimmermann M. et al, S100B protein as a serum marker of secondary neurological complications in neurocritical care patient, *Neurol Res*, 2004;26(4):440-5.
197. Mercier E, Boutin A, Lauzier F, Fergusson DA, Simard JF, Zarychanski R, et al, S100b as a prognostic biomarker in outcome prediction for patients with moderate and severe traumatic brain injury: systemic review and meta-analysis, *BMJ*, 2013;346:f1757.
198. Marchi N., Cavaglia M., Fazio V., Bhudia S., Hallene K., Janigro D, Peripheral markers of blood-brain barrier damage, *Clinica Chimica Acta*, 2004;342: 1-12.

199. Thelin EP, Jeppson E, Frostell A, Svensson M, Mondello S, Bellander BM. et al, Utility of neuron-specific enolase in traumatic brain injury; relations to S100B levels, outcome, and extracranial injury severity, *Critical Care*, 2016; 20:285.
200. Thelin EP, Nelson DW, Bellander BM, A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury, *Acta Neurochir*, 2017; 159:209-225.

SKRA ENICE

1. S100B - Protein S100 B
2. NSE - Neuron specifi na enolaza
3. CNS - Centralni nervni sistem
4. TBI - Traumatska povreda mozga
5. GCS - (*engl.*) - Glasgow Coma Scale
6. GOS - (*engl.*) - Glasgow Outcome Scale
7. CT - Kompjuterizovana tomografija
8. CSF - Cerebrospinalna te nost
9. ICP (IKP) - Intrakranijalni pritisak
10. IKH - Intrakranijalna hipertenzija
11. CVP - Centralni venski pritisak
12. ICH - Intracerebralna hemoragija
13. HED (EDH) - Epiduralni hematom
14. SAH - Subarahnoidalna hemoragija
15. tSAH - Traumatska subarahnoidalna hemoragija
16. HSD - Subduralni hematom
17. HIC - Intracerebralni hematom
18. DAL - Difuzna aksonalna lezija
19. SAP - Sistemski arterijski pritisak
20. MAP - Srednji arterijski pritisak
21. CBF - Cerebralni krvni protok
22. CBV - Cerebralni volumen krvi
23. CPP - Cerebralni perfuzioni pritisak
24. CVR - Cerebralna vaskularna rezistenca
25. ATP - Adenozin trifosfat
26. NMDA - N-methyl-D-aspartat receptori
27. mGluRs - Metabotropni glutamatni receptori
28. ISS - (*engl.*) - Injury Severity Score
29. GFAP - Glijalni vlaknasti kiselinski protein
30. CKBB - Kreatin kinaza BB
31. BDNF - Moždani neurotropni faktor
32. MBP - Osnovni protein mijelina
33. TNF - Faktor tumorske nekroze
34. DNK - Dezoksiribonukleinska kiselina
35. IL - Interleukin
36. ADH - Antidiureti ki hormon
37. VWF - Von Wilebrandov factor
38. MMPs - Matriks metaloproteinaze
39. HSP - (*engl.*) - Heat Shock protein
40. LH - Luteiniziraju i hormon
41. FSH - Folikulostimuliraju i hormon

42. ACTH - Adrenokortikotropni hormon
43. MRI - Magnetna rezonanca
44. ATLS - (*engl.*) - Advanced Trauma Life Support Protokol
45. FAST - (*engl.*) - Focus Assessment Sonography Trauma
46. TCD - Transkranijalna dopler sonografija
47. EEG - Elektroencefalografija
48. PET - Pozitronska emisiona tomografija
49. SPECT - (*engl.*) - Single Photon Emission Tomography
50. TV - Tydal volumen
51. PEEP - (*engl.*) - Positive Expiratory End Pressure
52. ALI - (*engl.*) - Acute Lung Injury
53. VALI - (*engl.*) - Ventilator Acute Lung Injury
54. PT - Protrombinsko vreme
55. aPTT - Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme
56. ROC kriva - (*engl.*) - Receiver operating curve
57. AUC - (*engl.*) - Area under the curve
58. PPV - Pozitivna prediktivna vrednost
59. NPV - Negativna prediktivna vrednost
60. Se - Senzitivnost
61. Sp - Specifi nost
62. SD - Standardna devijacija
63. SE - Standardna greška
64. IP - Interval poverenja
65. LR - odnos verodostojnosti (*engl.* likelihood ratio)

dr Branislava D. Stefanovi , mr sci

BIOGRAFIJA

Dr Branislava (Dušan) Stefanovi , (rodj. **Uzelac**) rođena je 1.11.1967. godine u Beogradu.

Osnovno i srednje (gimnazijsko) obrazovanje završila je u Beogradu.

1992. god. je diplomirala na Medicinskom fakultetu u Beogradu sa prose nom ocenom **9,36**.

1993. godine je položila stru ni ispit.

Iste (1993. godine) joj je odobrena specijalizacija iz Anesteziologije sa reanimatologijom na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

1997. godine je položila specijalisti ki ispit sa odli nim uspehom, takodje na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

26.12.2005. godine je odbranila magistarski rad pod nazivom: "SPECIFI NOSTI ANESTEZIJE U LAPAROSKOPSKOJ HIRURGIJI", sa odlikom, na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu (mentor: doc dr A. Šija ki; Komisija: prof dr Dragan Vu ovi , doc. dr Nada Popovi i prof dr Mihajlo Mitrovi).

Od 1992 - 2009. godine je zaposlena u Klini kom centru Srbije.

Od 1.12.2009-1.9.2010. god. je bila zaposlena u Centru za hiperbari nu medicinu.

Od 1.9.2010. godine je ponovo zaposlena u Klini kom centru Srbije (Služba anestezije - Urgentni centar).

3.7.2014. godine je izabrana za klini kog asistenta na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu za predmet - Hirurgija sa anestezijom, a 5.7.2017. godine je reizabrana u isto zvanje.

Pohadjala je i u estvovala na više od 100 stru nih simpozijuma i seminara.

U estvovala je na 10 doma ih i međunarodnih kongresa.

Održala je 5 predavanja po pozivu.

Do sada je objavila 69 stru ni ih i nau ni h radova iz razli itih oblasti anestezijologije, reanimatologije i intenzivnog le enja, a samostalni je autor, ili koautor u 12 poglavlja u udžbenicima i monografijama.

Ve e nau ni h oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu, na sednici održanoj 24.2.2015. god, odobrilo je izradu doktorske disertacije mr. sci Branislavi Stefanovi sa temom: "**PROGNOSTI KI ZNA AJ SERUMSKIH NIVOVA BIOHEMIJSKIH MARKERA CEREBRALNOG OŠTE ENJA U RANOJ POSTTRAUMATSKOJ FAZI KOD PACIJENATA SA TRAUMATSKOM LEZIJOM MOZGA**" Za mentora je odredjena prof dr Nada Popovi .

Odlukom Nau nog ve a Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, od 9.3.2017. god, za mentora je, umesto prof dr Nade Popovi , imenovna prof dr Nevena Kalezi .

Odlukom Nau nog ve a Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu od 4.7.2017. godine odredjena je Komisija za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije u sastavu:

1. Prof dr Branko Milakovi , Predsdnik
2. Prof dr Goran Tasi , lan
3. Prof dr Aleksandar Pavlovi , lan (MF u Prištini sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici)

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a dr Branislava D. Stefanović

Izjavljujem

Da je doktorska disertacija pod naslovom

PROGNOSTIČKI ZNAČAJ SERUMSKIH NIVOVA BIOHEMIJSKIH MARKERA
CEREBRALNOG OŠTEĆENJA U RANOJ POSTTRAUMATSKOJ FAZI KOD
PACIJENATA SA TRAUMATSKOM LEZIJOM MOZGA

- Rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celinini u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranta

U Beogradu, 12.06.2017.

Branislava Stefanović

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora dr Branislava D. Stefanović

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada PROGNOSTIČKI ZNAČAJ SERUMSKIH NIVOVA BIOHEMIJSKIH
MARKERA CEREBRALNOG OŠTEĆENJA U RANOJ POSTTRAUMATSKOJ FAZI
KOD PACIJENATA SA TRAUMATSKOM LEZIJOM MOZGA

Mentor Prof dr Nevena Kalezić, dr sci med, red. prof.

Potpisani dr Branislava D. Stefanović

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranta

U Beogradu, 12.06.2017

Branislava Stefanović

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

PROGNOSTIČKI ZNAČAJ SERUMSKIH NIVOVA BIOHEMIJSKIH MARKERA
CEREBRALNOG OŠTEĆENJA U RANOJ POSTTRAUMATSKOJ FAZI KOD
PACIJENATA SA TRAUMATSKOM LEZIJOM MOZGA

Koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo-nekomercijalno-bez prerade
4. Autorstvo-nekomercijalno-deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo-bez prerade
6. Autorstvo-deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranta

U Beogradu, 10.07.2014.

Branislava Stefanović

1. Autorstvo – Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.

2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.

4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.

5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.