



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
Doktorske akademske studije
Klinička medicina

**KORELACIJA KLINIČKOG I RADIOLOŠKOG NALAZA
SA PRISUSTVOM NEUROPSIHOLOŠKIH POSLEDICA
KOD POVREĐENIH SA BLAGIM TRAUMATSKIM
OŠTEĆENJEM MOZGA**

Doktorska disertacija

Mentor: **Prof. dr Petar Vuleković**

Kandidat: **Ass. dr Mladen Karan**

Novi Sad, 2016. godina

Универзитет у Новом Саду

Медицински факултет Нови Сад

Ključna dokumentacijska informacija

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Mladen Karan
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Petar Vuleković, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu
Naslov rada: NR	Korelacija kliničkog i radiološkog nalaza sa prisustvom neuropsiholoških posledica kod povređenih sa blagim traumatskim oštećenjem mozga
Jezik publikacije: JP	Srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	AP Vojvodina
Godina: GO	2016
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Univerzitet u Novom Sadu Medicinski fakultet u Novom Sadu Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 8 / 126 stranica / 9 slika / 15 grafikona / 29 tabela/ 147 referenci / 7 priloga)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Neurohirurgija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	oštećenja mozga; kranocerebralna trauma; znaci i simptomi; post-komocioni sindrom; kognicija; neuropsihološki testovi; magnetna rezonanca; depresija; kvalitet života
UDK	616.831-001-06/-07
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Uvod: Traumatsko oštećenje mozga (TOM) nastaje usled dejstva spoljašnje mehaničke sile na kranijum i endokranijalni sadržaj, koje se karakteriše privremenim ili trajnim neurološkim oštećenjem, funkcionalnom onesposobljenošću ili psihosocijalnom neprilagođenošću. Blago TOM je najčešće i čini između 70% i 90% svih povređenih sa TOM. Postoji veliki broj definicija ovog kliničkog entiteta, ali gotovo sve sadrže Glazgov koma skor 13-15, poremećaj stanja svesti u različitom trajanju, te posttraumatsku amneziju kao odrednice koje definišu blago TOM. Najveći broj povređenih sa blagim TOM ima dobru prognozu i potpunu rezoluciju tegoba u kratkom vremenskom periodu nakon povređivanja, bez medicinski relevantnih posledica. Međutim, jedna grupa povređenih koja navodi naglašenije i dugotrajnije tegobe koje mogu imati uticaja na ukupno zdravstveno stanje i kvalitet života. U savremenom naučnoistraživačkom radu aktuelni su pokušaji da se primenom novih dijagnostičkih metoda, detaljnim praćenjem povređenih i primenom neuropsiholoških testova objektivizuju ove tvrdnje, kako bi se pacijenti sa povišenim rizikom od nastanka dugotrajnih tegoba pravovremeno identifikovali i kako bi se mogao sprovesti adekvatan tretman.</p> <p>Cilj: Cilj ove studije je da se utvrditi da li postoji korelacija između kliničkih i radioloških simptoma i znakova i rezultata neuropsihološkog testiranja kod povređenih sa blagim traumatskim oštećenjem mozga, kao i da se utvrdi da li neki od od kliničkih simptoma i znakova mogu biti pouzdan prediktor pojave perzistentnih neuropsiholoških posledica, i koja je priroda moždanih oštećenja koja mogu biti u njihovoj osnovi.</p> <p>Materijal i metode: Sprovedeno istraživanje je u celosti bilo kliničko, prospektivno, i obuhvatilo je 64 povređena sa blagim TOM koji su u periodu od 2012. do 2015.</p>

	<p>godine hospitalizovani na Klinici za neurohirurgiju Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu. Pre prijema je svim ispitanicima načinjen pregled endokranijuma kompjuterizovanom tomografijom (CT) koji nije prikazivao znakove traumatskih oštećenja kranijuma niti endokranijalnog sadržaja. U toku hospitalizacije kod povređenih su praćeni i beleženi relevantni klinički parametri. U prvih 72 sata od povređivanja je kod 37 ispitanika načinjen pregled endokranijuma magnetnom rezonancom (MRI). Kod 25 ispitanika je načinjeno neuropsihološko ispitivanje baterijom neuropsiholoških testova mesec dana nakon povređivanja i 6-9 meseci nakon povređivanja. Rezultati su unošeni u bazu podataka i nakon toga statistički analizirani.</p> <p>Rezultati: U analiziranoj grupi od 64 povredena sa blagim TOM kod 37 ispitanika (58%) je načinjen MRI pregled endokranijuma, a pozitivan nalaz u smislu postojanja traumom izazvanih oštećenja moždanog parenhima pronađen je kod 17 ispitanika (46%). Najsenzitivnije MRI sekvence su SWI i T2* kojima se otkrivaju veoma diskretni depoziti razgradnih produkata krvi. Povređeni sa pozitivnim MRI nalazom imaju lošije postignuće na rekogniciji liste B Rejovog testa verbalnog učenja u odnosu na povređene iz grupe bez intrakranijalne traumatske lezije. Rezultati neuropsiholoških testova ukazuju na poboljšanje rezultata između prvog i drugog testiranja u pogledu egzekutivnih i govornih funkcija u ispitivanoj grupi. U ostalim ispitivanim kognitivnim aspektima nije pronađena značajna razlika među navedenim grupama</p> <p>Zaključak: TOM predstavlja jedan od najvećih savremenih medicinskih izazova koji se nameće zbog svoje visoke incidence, dijagnostičkih i terapijskih problema, ali i potencijalno lošeg ishoda i visokih troškova rehabilitacije i resocijalizacije povređenih. Rezultati studije se mogu iskoristiti za bolje razumevanje blagog TOM u smislu lakšeg rešavanja dijagnostičkih dilema, kreiranje efikasnijih dijagnostičkih protokola i preciznije procene ishoda nakon povređivanja ove vrste.</p>
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	07.06.2012.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član:

**UNIVERSITY OF NOVI SAD
FACULTY OF MEDICINE
ACIMSI**

KEY WORD DOCUMENTATION

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph.D. Thesis
Author: AU	Mladen Karan
Mentor: MN	Prof. dr Petar Vuleković, professor, Faculty of Medicine, University of Novi Sad
Title: TI	Correlation between clinical and radiological findings with presence of neuropsychological impairments in patients with mild traumatic brain injury
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	English/Serbian
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Province of Vojvodina
Publication year: PY	2016
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Faculty of Medicine Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Serbia

Physical description: PD	(8 chapters/ 126 pages / 9 pictures / 15 graphics / 29 tables/ 147 references / 7
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Neurosurgery
Subject, Key words SKW	Brain Injuries; Craniocerebral Trauma; Signs and Symptoms; Post-Concussion Syndrome; Cognition; Neuropsychological Tests; Magnetic Resonance Imaging; Depression; Quality of Life
UC	616.831-001-06/-07
Holding data: HD	University of Novi Sad Library of the Faculty of Medicine Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Serbia
Note: N	
Abstract: AB	Introduction: Traumatic brain injury (TBI) is a result of the influence of external mechanical forces on skull and endocranial structures which can produce temporarily or permanent neurological impairment, functional disability or psychosocial unconformity. Mild TBI is the most frequent form of TBI and represent between 70% and 90% of all TBI cases. There are several different definitions of mild TBI, but almost all of them contain Glasgow Coma Scale score 13-15, altered state of consciousness and different forms of amnesia as criteria for mild TBI diagnosis. Largest number of patients suffered mild TBI have good prognosis and complete resolution of symptoms in short period of time after injury, with out of any kind of sequeles. However, small group of patients report various symptoms and complaints which can last longer than is usual and seriously affect quality of life of this patients. Numerous researches has been conducted applying novel imaging technologies, long follow-up periods and neuropsychological testing in order to make these non-specific self-reported complaints as much objective as possible. The other reason is necessity of timely identification of patients in risk of developing long term complaints so they can be treated in a proper manner.

	<p>Objective: The aim of this study was to determine is there correlation between clinical and radiological signs and symptoms and results of neuropsychological testing in patients with mild TBI. The aim also was to determine are there some clinical signs which can be reliable predictor of appearance of neuropsychological consequences and what is the nature of cerebral lesion suspected to be a cause of this consequences.</p> <p>Materials and methods: The research was clinical, completely prospective and included total of 64 patients with mild TBI who were hospitalized between 2012 and 2015 at Clinic for neurosurgery, Clinical Centre of Vojvodina in Novi Sad. All patients had computed tomography scan (CT) at the admission which failed to show any signs of trauma of cranial bones or endocranial content. During the first 72 hours after injury the magnetic resonance imaging (MRI) has been performed in 37 patients. 25 patients had neuropsychological testing one month and 6-9 months after injury. We entered results in database and after completion we performed statistical analysis.</p> <p>Results: In 37 of 64 patients (58%) MRI examination has been performed and in 46% of patients we found trauma induced small haemorrhagic and oedematous brain lesions. The most sensitive sequences in our protocol were SWI and T2* confirmed superb sensitivity in detection of small foci of blood. Patients with detected MRI abnormalities showed poorer accomplishment at recognition of list B of Ray Auditory Verbal Learning Test in comparison with group with no intracranial lesions. The results of neuropsychological testing showed significant improvement of executive and speech functions between two periods in time when tests have been administered. We found no other significant differences between analysed cognitive functions in this period in our group of patients.</p> <p>Conclusion: TBI is one of the most important contemporary medical problems due to his high incidence, diagnostics and therapy related issues, but also potentially poor outcome and high costs of rehabilitation. Results of this study can be used for better understanding of mild TBI in order to solve some diagnostic dilemma, create more efficient diagnostic protocols and facilitate more precise outcome assessment after mild TBI.</p>
Accepted on Senate on: AS	07.06.2012.

Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: member: member:

Mentoru, profesoru dr Petru Vulekoviću, dugujem iskrenu i duboku zahvalnost. Njegovi saveti, podrška i sugestije su definisali i uobličili ovu disertaciju. Nadam se da sam bar deo njegovog entuzijazma i podrške opravdao na stranama koje slede.

Kolegama i svim zaposlenim na Klinici za neurohirurgiju KCV veliko hvala na pomoći koju su mi pružili.

Posebnu zahvalnost dugujem profesoru dr Kostu Petroviću iz Centra za radiologiju KCV i profesorki Vojislavi Bugarski, kliničkom psihologu Klinike za neurologiju KCV. Bila mi je čast i zadovoljstvo što sam učio od Vas.

Mojoj porodici. Bez njih sasvim sigurno ne bih bio u prilici da napišem ove redove. Vi ste moja motivacija i moja inspiracija. Hvala vam na podršci i na kritici.

Slobodanki, Aleksandru i Kristini...Ono što vi meni značite ne može da se kaže i napiše i ne može da se objasni. Vi ste podneli najveći teret i najveća odricanja i ne samo zarad ove disertacije. Nadam se da vas nisam izneverio. Ovu disertaciju posvećujem vama.

Mladen Karan

Skraćenice

ADP- adenzin difosfat

ATP- adenzin trifosfat

BDI II- Bekova skala za procenu depresivnosti

CBF- protok krvi kroz moždane krvne sudove (*cerebral blood flow*)

CCb- stablo žuljevitog tela (*truncus corporis callosi*)

CCg- koleno žuljevitog tela (*genu corporis callosi*)

CCs- savijutak žuljevitog tela (*splenium corporis callosi*)

CDC- Američki centar za kontrolu i prevenciju bolesti (*Center for disease control and prevention*)

CT- kompjuterizovana tomografija (*computed tomography*)

DTI- difuzioni tenzorski imidžing (*diffusion tensor imaging*)

EFNS- Evropska federacija neuroloških udruženja (*European Federation of Neurosurgical Societies*)

FA- frakciona anizotropija (*fractional anisotropy*)

FLAIR- (*fluid atenuation inversion recovery*)

FOV- (*field of view*)

GABA- gama aminobuterna kiselina

GCS- Glazgovska skala koma (*Glasgow Coma Scale*)

ICD- međunarodna klasifikacija bolesti (*international classification of diseases*)

IMPACT- (*International Mission for Prognosis and Clinical Trial*)

KCV- Klinički centar Vojvodine

MD- srednja difuzivnost (*mean diffusivity*)

MDCT- višedetektorska kompjuterizovana tomografija (*Multidetector computed tomography*)

MMSE- Mini-Mental State Exam

MRI- magnetno rezonantni imidžing

PET- pozitronska emisiona tomografija (*positron emission computed tomography*)

PPd i PPI- zadnji krak unutrašnje čaure obe hemisfere velikog mozga (*crus posterius capsulae internae*)

RAVLT- Rejov test auditivnog pamćenja (*Rey Auditory Verbal Learning Test*)

ROCF- Rejova kompleksna figura (*Rey-Osterrieth Complex Figure Test*)

SAD- Sjedinjene Američke Države

SF36- skala upitnika zadovoljstva životom

SPECT- singl proton emitujuća kompjuterizovana tomografija (*single photon emission computed tomography*)

SWI- *susceptibility weighted imaging*

SZO- Svetska zdravstvena organizacija

TE- vreme odgovora (*time echo*)

TMT A i B- Test pravljenja traga forma A i B (*Trail making Test*)

TOM- traumatsko oštećenje mozga (*traumatic brain injury*)

TR- vreme ponavljanja (*time repetition*)

WCST %OKN- procenat odgovora konceptualnog nivoa

WCST NOS- neuspeh u održanju skupa/seta

WCST PPK- broj pokušaja do uspostavljanja prve kategorije

WFNS- Svetska federacija neurohirurških udruženja (*World Federation of Neurosurgical Societies*)

WMS-R- Subtestovi mentalna kontrola, verbalni raspon, vizuelni raspon iz revidirane Vekslerove skale pamćenja (*Wechsler Memory Scale-Revised*)

WSCT- Viskonsin test sortiranja karata (*Wisconsin Card Sorting Test*)

Sadržaj

Ključna dokumentacijska informacija	III
Skraćenice	XII
1. Uvod	1
1.1. Traumatska oštećenja mozga.....	1
1.2. Blago traumatsko oštećenje mozga.....	4
1.2.1. Definicija blagog TOM prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji.....	5
1.2.2. Definicija blagog TOM prema Evropskoj federaciji neuroloških udruženja	5
1.2.3. Definicija blagog TOM prema Svetskoj federaciji neurohirurških udruženja	6
1.2.4. Definicija blagog TOM prema Američkom kongresu rehabilitacione medicine	7
1.2.5. Definicija blagog TOM prema Centru za kontrolu i prevenciju bolesti	8
1.3. Epidemiologija traumatskih oštećenja mozga	8
1.4. Biomehanika traumatskih oštećenja mozga	12
1.4.1. Statičko i dinamičko opterećenje	12
1.4.2. Kontaktni i inercioni mehanizmi povređivanja	13
1.5. Patofiziologija blagog traumatskog oštećenja mozga	16
1.5.1. Teorija metaboličke disproporcije	16
1.6. Klinička prezentacija blagog traumatskog oštećenja mozga.....	19
1.7. Savremene dijagnostičke procedure	22
1.7.1. Kompjuterizovana tomografija	22
1.7.2. Magnetna rezonanca	24
1.7.3. Biomarkeri blagog traumatskog oštećenja mozga	26
1.8. Ishod nakon blagog traumatskog oštećenja mozga.....	27

1.8.1. Telesni simptomi nakon blagog traumatskog oštećenja mozga.....	27
1.8.2. Neuropsihološka ispitivanja i posledice nakon blagog traumatskog oštećenja mozga	29
2. Ciljevi i hipoteze	32
2.1. Ciljevi istraživanja	32
2.2. Hipoteze	32
3. Materijal i metode.....	33
3.1. Program istraživanja	33
3.2. Inicijalna dijagnostika i uključivanje povređenih u istraživanje	35
3.2.1. Klinički pregled	35
3.2.2. Pregled kompjuterizovanom tomografijom.....	35
3.2.3. Uključivanje u istraživanje	36
3.3. Klinička opservacija.....	37
3.4. Napredne dijagnostičke metode.....	37
3.4.1. Pregled endokranijuma magnetnom rezonancom	38
3.4.2. Neuropsihološko ispitivanje	41
3.5. Prikupljanje podataka.....	42
3.6. Statistička analiza.....	42
4. Rezultati	45
4.1. Demografski podaci	45
4.1.1. Polna struktura	45
4.1.2. Starosna struktura.....	45
4.1.3. Radni status.....	46
4.1.4. Mehanizam povređivanja	46
4.1.5. Obrazovanje	47

4.1.6. Zastupljenost pojedinih nivoa formalnog obrazovanja u odnosu na klinički status izražen GCS skorom	47
4.1.7. Zastupljenost pojedinih nivoa formalnog obrazovanja u odnosu na trajanje amnezije	48
4.2. Rezultati kliničkog pregleda.....	49
4.2.1. GCS skor	49
4.2.2. Simptomi i znaci	50
4.2.3. Amnezija.....	50
4.3. Nalazi MRI.....	52
4.3.1. Prisustvo traumatskih oštećenja mozga na MRI pregledu – komplikovano blago TOM	52
4.3.2. Senzitivnost različitih sekvenci MRI u detekciji blagog TOM	52
4.3.3. Parametri difuzije	53
4.4. Rezultati neuropsihološkog ispitivanja	54
4.4.1. Ispitivanje kognitivnog statusa	54
4.4.2. Ispitivanje kvaliteta života i prisustva depresivnih obeležja	56
4.4.3. Ispitivanje razlike u kognitivnim merama povređenih mesec dana nakon povređivanja i 6-9 meseci nakon povređivanja	56
4.4.4. Ispitivanje razlike u kvalitetu života i prisustvu depresivnih obeležja kod povređenih mesec dana nakon povređivanja i 6-9 meseci nakon povređivanja.....	59
4.5. Ispitivanje razlike u kognitivnim merama, kvalitetu života i prisustvu depresivnih obeležja kod različitih grupa povređenih sa blagim TOM	60
4.5.1. Ispitivanje razlike u kognitivnim merama između grupe povređenih sa MRI verifikovanom intrakranijalnom traumatskom lezijom i grupe povređenih bez intrakranijalne traumatske lezije	60
4.5.2 Ispitivanje razlike u kvalitetu života i prisustvu depresivnih obeležja između grupe povređenih sa intrakranijalnom traumatskom lezijom i grupe povređenih bez intrakranijalne traumatske lezije	63
4.5.3. Ispitivanje razlike u kognitivnim merama između grupe povređenih sa GCS skorom 15 i GCS skorom 13 i 14.....	64

4.5.4. Ispitivanje razlike u kvalitetu života i prisustvu depresivnih obeležja između grupe povređenih sa GCS skorom 15 i GCS skorom 13 i 14	67
4.5.5. Ispitivanje razlike u kognitivnim merama između grupe povređenih sa dužinom trajanja amnezije do 30 minuta i povređenih sa dužinom trajanja amnezije preko 30 minuta	68
4.5.6. Ispitivanje razlike u kvalitetu života i prisustvu depresivnih obeležja između grupe povređenih sa dužinom trajanja amnezije do 30 minuta i povređenih sa dužinom trajanja amnezije preko 30 minuta	70
4.5.7. Ispitivanje razlike u kognitivnim merama između grupe povređenih u saobraćajnim nezgodama i grupe povređenih drugačijim mehanizmom povređivanja	71
4.5.8. Ispitivanje razlike u kvalitetu života i prisustvu depresivnih obeležja između grupe povređenih u saobraćajnim nezgodama i grupe povređenih drugačijim mehanizmom povređivanja	74
4.6. Ispitivanje odnosa kliničkih i radioloških simptoma i znakova sa rezultatima neuropsiholoških testiranja	75
4.6.1. Ispitivanje odnosa parametara MRI difuzije sa kognitivnim postignućima	75
4.6.2. Ispitivanje odnosa parametara MRI difuzije sa domenima kvaliteta života i prisustva depresivnih obeležja	78
5. Diskusija	80
6. Zaključak.....	97
7. Literatura.....	99
8. Prilozi.....	115
8.1. Prilog 1: Indikacije za CT pregled	115
8.2. Prilog 2: Informacija za pacijenta i informisani pristanak	116
8.3. Prilog 3: Tabela za unos kliničkih podataka	122
8.4. Prilog 4: Glazgovska skala kome	123
8.5. Prilog 5: Tabela za unos radioloških parametara.....	124
8.6. Prilog 6: Kriterijumi za uključivanje u studiju	125
8.7. Prilog 7: Kriterijumi za isključivanje iz studije.....	126

1. Uvod

1.1. Traumatska oštećenja mozga

Još uvek ne postoji jedinstvena i opšte prihvaćena definicija traumatskih oštećenja mozga. Isto tako ne postoji uniformnost u nomenklaturi koja se odnosi na povrede glave, odnosno lobanje i njenog sadržaja.

Pod traumatskim oštećenjem mozga (Traumatic Brain Injury - TOM) podrazumevamo stanje koje nastaje usled dejstva spoljašnje mehaničke sile na kranijum i intrakranijalni sadržaj koje dovodi do privremenog ili trajnog neurološkog oštećenja, funkcionalne onesposobljenosti ili psihosocijalne neprilagođenosti (1)(2).

Termin **povreda glave** je po svojoj definiciji širi pojam i obuhvata osim TOM i povrede lica i ne mora obavezno biti neuroloških posledica po pacijenta. Povreda glave se prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) definiše kao bilo koja povreda poglavine, lobanje ili mozga koja se prema međunarodnoj klasifikaciji bolesti MKB - 10 kodira šiframa S00.0 – S09.0 (3). Takođe se koristi i termin **kranio cerebralne povrede** kojim se označavaju oštećenja epikranijuma, kranijuma i endokranijalnog sadržaja (4).

Postoji veliki broj načina na koji su TOM klasifikovana i koji se u manjoj ili većoj meri koriste u svakodnevnoj kliničkoj praksi i naučno-istraživačkom radu. Klasifikacija na osnovu Glazgovske skale koma (Glasgow Coma Scale - GCS) je svakako najprihvaćenija i u najširoj primeni, bez obzira na neke nedostatke koji su se u toku višedecenijske primene pokazali. GCS se pojavila pre punih 40 godina kada su je objavili Tizdejl i Dženet (Teasdale and Jennett) i uz minimalne korekcije se održala kao veoma pouzdano i upotrebljivo sredstvo za procenu i praćenje promena stanja svesti kod povređenih sa TOM (5). Glazgovska skala kome skoruje otvaranje očiju, najbolji verbalni i najbolji motorni odgovor pri čemu svaki povređeni dobija rezultat između 3 i 15 (tabela 1.1.).

Tabela 1.1. *Glazgovska skala koma*

Otvaranje očiju	Spontano otvorene	4
	Otvora oči na poziv	3
	Otvora oči na primenu bolne draži	2
	Ne otvara oči	1
Verbalni odgovor	Orijentisan	5
	Konfuzna konverzacija	4
	Izgovaranje neadekvatnih reči	3
	Ispuštanje nerazumljivih zvukova	2
	Bez verbalnog odgovora	1
Motorni odgovor	Izvršava naloge	6
	Svrsishodan pokret na primenu bolne draži	5
	Normalna fleksija - povlačenje	4
	Abnormalna fleksija - dekortikacija	3
	Ekstenzija - decerebracija	2
	Bez motornog odgovora - flakcidnost	1

U odnosu na Glazgovsku skalu koma traumatska oštećenja mozga se mogu podeliti na:

1. Blaga traumatska oštećenja mozga – GCS 13-15
2. Srednje teška traumatska oštećenja mozga – GCS 9-12
3. Teška traumatska oštećenja mozga – GCS 3-8

Klinički, traumatska moždana oštećenja se još mogu podeliti na:

1. Fokalna oštećenja
2. Difuzna oštećenja

Fokalna oštećenja se najjednostavnije definišu kao intrakranijalne lezije jasno lokalizovane u određenoj regiji (nagnječenje mozga, intrakranijalni hematomi). Fokalna oštećenja se javljaju kod gotovo polovine povređenih sa teškim TOM i odgovorna su za oko dve trećine smrtnih ishoda koji su nastali zbog oštećenja mozga. Difuzna oštećenja često mogu biti bez makroskopskih moždanih lezija i udružena su sa raširenom moždanom disfunkcijom. Javljaju se

kod oko 40% povređenih sa teškim TOM i najčešći su uzrok onesposobljenosti kod preživelih nakon TOM (6).

TOM se prema vremenu svog nastanka mogu podeliti na primarna i sekundarna (Tabela 1.2). Primarna TOM nastaju u trenutku povređivanja i direktna su posledica dejstva spoljašnje mehaničke sile na lobanju i njen sadržaj. Sekundarna TOM nastaju kasnije i mogu imati intra i ekstrakranijalne uzroke (4). U osnovi sekundarnih moždanih oštećenja leži poremećaj moždanog metabolizma, razvoj edema mozga i aktivacija niza biohemijskih kaskada koje dovode do poremećaja intrakranijalne homeostaze.

Tabela 1.2. *Primarna i sekundarna moždana oštećenja*

Primarna traumatska oštećenja mozga	Sekundarna traumatska oštećenja mozga
Direktna destrukcija i rascepi mozga	Intrakranijalni uzroci
Nagnječenja mozga	Moždani edem
Razaranje i prekid nervnih vlakana	Intrakranijalni hematomi
Oštećenja krvnih sudova	Intrakranijalna hipertenzija
	Extrakranijalni uzroci
	Hipoksija
	Hipotenzija
	Pneumonija
	Septikemija
	Koagulopatije

Uporedo sa upotrebom klasifikacija zasnovanih na kliničkim parametrima, činjeni su napori da se dizajniraju klasifikacije koje se baziraju na radiološkom nalazu, pogotovo nalazu kompjuterizovane tomografije (Computed Tomography - CT) koja se potvrdila kao zlatni standard u dijagnostici TOM. Poput kliničkih, i radiološke klasifikacije imaju za cilj da olakšaju utvrđivanje potrebe za daljom primenom dijagnostičkih procedura i primene odgovarajućih mera lečenja. Od radioloških klasifikacija se najčešće primenjuje Maršalova (Marshall) klasifikacija (7).

Tabela 1.3. *Maršalova klasifikacija*

Povreda	Definicija
Difuzna povreda I	Nema vidljivih intrakranijalnih patoloških promena na CT pregledu
Difuzna povreda II	Cisterne su prisutne sa pomeranjem srednje linije od 0-5mm i/ili prisutnim lezijama promenjenog denziteta. Nema hiperdenznih ili lezija mešovitoog denziteta zapremine veće od 25cm ³ koje mogu da uključe koštane fragmente i strana tela
Difuzna promena III (otok)	Cisterne komprimovane ili se ne prikazuju, sa pomeranjem srednje linije od 0-5mm; Nema hiperdenznih ili lezija mešovitoog denziteta zapremine veće od 25cm ³
Difuzna lezija IV (pomeranje)	Pomeranje srednje linije veće od 5mm; Nema hiperdenznih ili lezija mešovitoog denziteta zapremine veće od 25cm ³
Evakuisane mas lezije	Bilo koja hirurški evakuisana lezija
Neevakuisane mas lezije	Hiperdenzne ili lezije mešovitoog denziteta zapremine veće od 25cm ³ koje nisu hirurški evakuisane

1.2. Blago traumatsko oštećenje mozga

Traumatsko oštećenje mozga se smatra najkompleksnijim oboljenjem našeg najkompleksnijeg organa. Blago traumatsko oštećenje mozga je najčešća forma TOM i čini između 70 i 90% procenata svih TOM. Odlikuje se izuzetnom heterogenošću u pogledu definicije, etiologije, patologije, mehanizama nastanka, težine, lečenja i ishoda (8).

Definicija blagog TOM je predložena od strane velikog broja instanci koje se bave proučavanjem ovog entiteta i ove definicije se temelje na zdravstvenim politikama tih organizacija. Razlike koje postoje među definicijama nisu velike, a ključni elementi koji se u njima nalaze su GCS skor, dužina trajanja poremećaja svesti i dužina trajanja posttraumatske amnezije.

U odnosu na GCS skor, blago TOM imaju povređeni sa skorom 13, 14 ili 15. Postoji neslaganje oko toga da li povređeni sa GCS skorom 13 treba da budu svrstani u grupu srednje

teških TOM, budući da postoji veća verovatnoća da će imati pozitivan nalaz kompjuterizovane tomografije u odnosu na povređene sa GCS skorom 14 i 15 (9)(10).

1.2.1. Definicija blagog TOM prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji

Radna grupa svetske zdravstvene organizacije (The WHO Collaborating Centre Task Group on Mild Traumatic Brain Injury) je definisala blago TOM na sledeći način: “Blago traumatsko oštećenje mozga je akutno nastala povreda mozga dejstvom mehaničke energije na glavu usled delovanja spoljašnje fizičke sile”(11). Kliničke manifestacije ovog stanja obuhvataju:

1. Jedan ili više od sledećih kriterijuma: Gubitak svesti u trajanju od 30 minuta ili kraće, konfuzija, dezorijentisanost, posttraumatska amnezija u trajanju kraćem od 24 sata i/ili drugi tranzijentni neurološki poremećaji poput fokalnih deficita, epileptičnih napada i intrakranijalnih lezija koje ne zahtevaju operativno lečenje.
2. GCS skor 13-15 30 minuta nakon povređivanja ili kasnije ukoliko je potrebno više vremena da se stigne do zdravstvene ustanove.

Ovakva klinička prezentacija ne sme da bude prouzrokovana konzumacijom opijata, alkoholnih pića, lekova, drugim povredama ili tretmanom drugih povreda, koegzistirajućim medicinskim problemima ili jezičkom barijerom.

1.2.2. Definicija blagog TOM prema Evropskoj federaciji neuroloških udruženja

Radna grupa Evropske federacije neuroloških udruženja (EFNS) sačinjena od neurologa, neurohirurga i neurofiziologa desinisala je blago TOM kao posledicu tupog, nepenetrantnog udara sa iznenadnom akceleracijom, deceleracijom ili rotacijom glave i sa GCS skorom 13-15 pri prijemu u medicinsku ustanovu. Ako je trajanje gubitka svesti kraće od 30 minuta i dužina trajanja posttraumatske amnezije kraća od 60 minuta, smatra se da će ishod biti dobar, sa mortalitetom manjim od 1%. Ukoliko nisu prisutni faktori rizika (Tabela 1.4) smrtnost se približava 0% (12).

Tabela 1.4 *Faktori rizika za postojanje intrakranijalnih komplikacija nakon blagog traumatskog oštećenja mozga*

Nejasne okolnosti povređivanja	Fokalni neurološki deficit
Dugotrajna posttraumatska amnezija	Epileptični napadi
Retrogradna amnezija duža od 30 minuta	Uzrast < 2 godine
Trauma lokalizovana iznad klavikula uključujući kliničke znakove preloma svoda i/ili baze lobanje	Uzrast > 60 godina
Snažna i dugotrajna glavobolja	Poremećaj funkcije koagulacionog mehanizma
Povraćanje	Violentnost traume

U odnosu na klinički i neurološki nalaz kao i na postojanje prethodno navedenih faktora rizika povređeni se svrstavaju u 4 kategorije.

1. **Nulta kategorija** obuhvata povređene koji su zadobili udarac u glavu, nisu gubili svest, rekonstruišu u celosti događaje oko momenta povređivanja (negiraju posttraumatsku amneziju) i nemaju faktore rizika.
2. **Prva kategorija** obuhvata povređene koji u trenutku pregleda imaju GCS skor 15, gubitak svesti koji je trajao kraće od 30 minuta, posttraumatsku amneziju u trajanju kraćem od 60 minuta i nemaju faktore rizika.
3. **Druga kategorija** obuhvata povređene sa GCS skorom 15 i sa nekim od faktora rizika
4. **Treća kategorija** obuhvata povređene sa GCS skorom 13 ili 14 sa ili bez faktora rizika

Indikacije za primenu dijagnostičkih procedura i dalji tretman zavise od toga u kojoj se grupi povređeni nalazi.

1.2.3. Definicija blagog TOM prema Svetskoj federaciji neurohirurških udruženja

Komitet za neurotraumatologiju Svetske federacije neurohirurških udruženja (WFNS) predložio je termin blago traumatsko moždano oštećenje kojim bi se obuhvatile kategorije

povreda koje su se ranije nazivale minorne ili trivijalne. Dalje je predložena klasifikacija blagog TOM u odnosu na GCS skor i prisustvo neuroloških simptoma u tri kategorije rizika: nizak, srednji i visoki rizik. Neurološki simptomi podrazumevaju gubitak svesti, posttraumatsku amneziju, povraćanje i glavobolju. U grupu povređenih sa niskim rizikom spadaju svi oni sa GCS skorom 15, bez neuroloških simptoma. Povređeni sa GCS skorom 15 i prisustvom nekih od navedenih neuroloških simptoma se ubrajaju u grupu sa srednjim rizikom. Povređeni sa GCS skorom 14 ili 15 i prisutnim prelomom lobanje ili neurološkim deficitom se klasifikuju kao povređeni sa visokim rizikom. Prisustvo nekog od faktora rizika kao što su koagulopatije, konzumacija psihoaktivnih supstanci, ranije neurohirurške procedure, epilepsija dijagnostikovana pre povređivanja ili starost preko 60 godina, svrstavaju povređene u grupu sa visokim rizikom bez obzira na vrednosti GCS skora na prijemu (10).

1.2.4. Definicija blagog TOM prema Američkom kongresu rehabilitacione medicine

Američki kongres rehabilitacione medicine definiše blago traumatsko oštećenje na sledeći način: Povređeni sa blagim TOM je osoba koja je zadobila traumom izazvan fiziološki prekid moždanih funkcija koji se manifestovao bar jednim od navedenih stanja:

1. Gubitak svesti
2. Amnezija za događaje neposredno pre ili nakon povređivanja
3. Poremećaj mentalnog statusa za vreme povređivanja (zbunjenost, dezorijentacija, konfuzija)
4. Neurološki deficit koji može i ne mora biti prolaznog karaktera

Težina ovakve povrede ne sme da dovede do gubitka svesti dužeg od 30 minuta, GCS skor nakon 30 minuta od povređivanja mora biti 13-15, amnezija ne sme da traje duže od 24 časa.

Ova definicija uključuje povređivanja nastala sledećim mehanizmima:

1. Zadobijen udarac u glavu
2. Udarac glavom u prepreku
3. Akceleracioni i/ili deceleracioni pokreti bez direktnog spoljašnjeg povređivanja

Isključuju se cerebrovaskularni incidentni, anoksija, tumori, encefalitis i slično. Kompjuterizovana tomografija, pregled magnetnom rezonacom MRI (Magnetic resonance Imaging - MRI), elektroencefalogram i rutinski neurološki pregledi mogu dati uredan nalaz (13).

1.2.5. Definicija blagog TOM prema Centru za kontrolu i prevenciju bolesti

Američki centar za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC) je predložio sveobuhvatnu definiciju blagog TOM koja ovaj entitet definiše na sledeći način:

Blago TOM se definiše kao kompleksan patofiziološki proces koji zahvata mozak i koji je izazvan direktnim ili indirektnim biomehaničkim dejstvom sile na glavu. Blago TOM je izazvano dejstvom sile na glavu ili telo koji izaziva prekid moždanih funkcija. Poremećaj funkcije mozga je najčešće povezan sa normalnim nalazom na strukturalnom neuroimidžingu (CT, MRI). Blago TOM dovodi do pojave fizičkih, kognitivnih, emotivnih i/ili poremećaja sna, koji mogu, ali i ne moraju uključiti gubitak svesti. Trajanje simptoma je veoma promenljivo i može biti od nekoliko minuta do nekoliko dana, nedelja, meseci pa i duže u nekim slučajevima(14).

1.3. Epidemiologija traumatskih oštećenja mozga

Traumatska oštećenja mozga predstavljaju izuzetno važan zdravstveni i socioekonomski problem u celom svetu. Ona su vodeći uzrok smrtnosti, pogotovo među mladim osobama i jedan od značajnih uzroka onesposobljenosti kod preživelih(15).

Procenjeno je da TOM učestvuju sa 9% u ukupnom globalnom mortalitetu i kao takva predstavljaju pretnju po zdravlje stanovništva svih zemalja na svetu. Takođe od izuzetnog značaja je, pored visoke smrtnosti, veliki broj hospitalizacija, poseta lekaru, privremenih i trajnih onesposobljenosti i izostanaka sa radnog mesta povezanih sa TOM što doprinosi enormno visokim troškovima lečenja. Samo u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) se troškovi lečenja procenjuju na preko 60 milijardi dolara godišnje (16). Skorašnje procene koje su uključile samo hospitalizovane sa TOM u Evropi govore da su godišnji troškovi lečenja oko 33 milijarde

evra, a da oko jedna trećina povređenih sa blažim TOM koji nisu hospitalizovani mogu imati dugoročne posledice čiji troškovi nisu ušli u ovu procenu (8).

Opšte prihvaćen je stav da se TOM najčešće nastaju kod mlađeg, radno aktivnog stanovništva i to mnogo češće kod muškaraca, u odnosu 1,5:1 -3:1 (16)(17). Rezultati IMPACT studije (International Mission for Prognosis and Clinical Trial) međutim govore da ovako jasna predominacija muškog pola postoji samo u uzrasnoj grupi od 20 – 60 godina. Kod mlađih i starijih se razlika u korist muškog pola smanjuje i nije tako jasna (18).

Najčešći uzroci TOM su saobraćajni traumatizam (60%) potom padovi (23-30%), nasilje (10%) i sportske povrede i povrede na radnom mestu (10%)(17). Slična distribucija je dobijena analizom podataka IMPACT studije koji prikazuju udeo saobraćajnog traumatizma između 53 i 80%, a padova između 12 i 30 %(18). Piters (Peeters) i saradnici navode da su najčešći uzrok povređivanja prema epidemiološkim studijama objavljenim u Evropi u poslednjih deceniju i po padovi, pogotovo u najmlađoj i najstarijoj uzrasnoj grupi, dok saobraćajni traumatizam ostaje vodeći uzročnik teških TOM i povređivanja mladih osoba (19).

Kada je reč o najčešćem mehanizmu nastajanja TOM, povredama nastalim u saobraćajnim nezgodama, postoje razlike između visoko razvijenih zemalja i srednje razvijenih i nerazvijenih zemalja. Naime, u visoko razvijenim zemljama najčešće su žrtve vozači ili putnici u motornim vozilima. U srednje razvijenim i nerazvijenim zemljama su žrtve najčešće drugi učesnici u saobraćaju poput pešaka, biciklista i motociklista što reflektuje nedostatak saobraćajne kulture, neopreznost, nedovoljnu obučenosť vozača i nedovoljno razvijenu svest o potencijalnim rizicima svih učesnika u saobraćaju.

Činjenica je da živimo u vreme tihe epidemije traumatskih oštećenja mozga budući da društvo nije svesno raširenosti i obima problema. U SAD se analizom epidemiološke situacije bavi Centar za kontrolu i prevenciju bolesti, dok u Evropi nema jedinstvenog sistema niti institucije koja se time bavi (20).

Incidenca TOM je u porastu i ova činjenica se objašnjava različitim faktorima kao što su starenje stanovništva, porast broja motornih vozila, česti ratni sukobi i sl. Međutim, veoma je teško proceniti barem približnu incidencu TOM koja je veoma različita među različitim zemljama. Postoji nekoliko razloga za ovakvo stanje (15):

1. Nedostatak kvalitetnog epidemiološkog praćenja – usled nedostatka adekvatnih registara za TOM i metodološki insuficijentih epidemioloških studija nije moguće u potpunosti proceniti incidencu TOM.
2. Nepotpuno prijavljivanje povređenih – veliki broj povređenih sa blagim TOM se ne javlja lekaru (karakterisitika ruralnih i slabo razvijenih područja), dok jedan broj povređenih sa teškim TOM ne preživljava dovoljno dugo da bi bili transportovani u medicinsku ustanovu kako bi bili adekvatno zbrinuti.
3. Definicija TOM je nedovoljno jasna i precizna - kako je prethodno navedeno, postoji veliki broj definicija TOM, osobito blagog TOM, što onemogućava jedinstven pristup ne samo dijagnostici i lečenju povređenih već i epidemiološke studije kao i praćenje ishoda lečenja i kvalitetne meta analize epidemioloških studija.

U radu Tagliaferrija (Tagliaferri) i saradnika (21) iz 2006. godine koji je obuhvatio studije sprovedene u 23 evropske zemlje navodi se procenjena incidenca TOM od 235/100000 stanovnika. Međutim razlike među analiziranim studijama su izuzetno visoke zbog metodoloških razlika koje su posledica različitih kriterijuma za uključivanje i isključivanje kao i drugačijih zdravstvenih politika različitih zdravstvenih sistema (Tabela 1.5) (16).

Tabela 1.5. *Incidencu TOM u Evropi (broj povređenih na 100000 stanovnika)*

Evropska unija	Nemačka	Danska	Finska	Norveška	Italija	Švedska
235	340	157-265	101	83-229	212-372	354-546

Noviji epidemiološki podaci govore da svake godine oko 2,5 miliona ljudi u Evropi doživi TOM, oko 1 milion bude primljeno na bolničko lečenje dok 75 hiljada ljudi umire (8).

Meta analiza epidemioloških studija u Evropi, objavljenih između 1990. i 2014. godine navodi ukupnu izračunatu incidencu TOM koja iznosi 262/100 000 stanovnika (19).

U SAD podaci Centra za kontrolu i prevenciju bolesti pokazuju da se svake godine urgentnim medicinskim službama obrati oko 2,2 miliona ljudi zbog TOM koji nakon inicijalnog tretmana budu otpušteni kući, 280 000 biva hospitalizovano, a oko 52 000 povređenih umire (22).

Prosečna incidenca povređenih sa TOM u SAD iznosi oko 103/100 000 prema proceni Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (22). Drugi izvori navode incidencu u rasponu između 132 i 367 na 100 000 stanovnika, odnosno smanjenje incidence sa 234/100 000 u 1975. godini na 90/100 000 koliko je bilo 1994. godine (16).

Kao i kada je reč o incidenci, i kada se radi o stopi smrtnosti od TOM postoje velike varijacije između objavljenih studija koje su uslovljene pre svega razlikama u metodologiji. Stopa smrtnosti se kreće od 3 – 18,3/100 000, a prosečna izračunata stopa smrtnosti u Evropi je 10,5/100 000 stanovnika(19). Prema rezultatima američkih autora stopa smrtnosti od TOM se u periodu od 1997. do 2003. godine smanjila sa 24,6 na 17,5/100 000 stanovnika (16).

Analiza opservacionih studija sprovedenih u periodu od 1984. do 2007. godine pokazuje jasne promene u populaciji sa TOM. Prosečna starost povređenih sa TOM u periodu od 1984. – 1987. godine prema podacima Traumatic Coma Data Bank je bila 25 godina, dok je procenat povređenih starijih od 50 godina 15 %. Studija sprovedena u jedinicama intenzivnog lečenja u Italiji u periodu od 1997. – 2007. godine, i koja je obuhvatila 1478 povređenih, pokazala je da je prosečna starost povređenih 45 godina, a udeo starijih od 50 godina 45% (15).

Primena zakonskih mera i propisa u ekonomski razvijenim zemljama dovela je do smanjenja incidence traumatskih oštećenja mozga među mlađom populacijom koji su dominantno povređivani u saobraćajnim nezgodama. Međutim, zbog sve većeg procentualnog udela starih u opštoj populaciji razvijenih zemalja, povećava se broj povređenih pri padovima. Veliki epidemiološki problem predstavlja ubrzan tehnološki i ekonomski razvoj nekih mnogoljudnih zemalja gde se tek očekuje ekspanzija broja povređenih sa TOM. Zbog ovako zabrinjavajuće epidemiološke situacije, velikih materijalnih troškova koje sa sobom nosi lečenje i rehabilitacija povređenih sa TOM, kao i brojnih socijalnih, medikolegalnih i drugih implikacija, TOM predstavlja jedan od najznačajnijih medicinskih problema sa kojima se susreće savremena medicina.

1.4. Biomehanika traumatskih oštećenja mozga

Sa stanovišta biomehanike, kompleksna biohemijska i mehanička dešavanja u povredama glave se mogu smatrati odgovorom tkiva na dejstvo spoljašnje sile. Da li će sila dovesti do oštećenja tkiva na koje deluje zavisi od intenziteta sile i sposobnosti tkiva da silu apsorbuje i distribuira, a da pri tome ne dođe do njegovog oštećenja.

Kada govorimo o biomehanici traumatskih oštećenja mozga, ona je teško odvojiva od biomehanike povreda glave. Ovo je još jedan od razloga zbog kojih je teško napraviti jasnu distinkciju među ovim entitetima. Mozak je jedan od konstituenata intrakranijalnog prostora i sila na njega deluje tek nakon što ostvari dejstvo na okolne strukture i tkiva glave. Nastanak nekih traumatskih oštećenja mozga je posledica direktne mehaničke interakcije mozga i okolnih koštanih struktura.

Povrede glave se mogu podeliti u sledeće kategorije:

1. Prelomi lobanje
2. Fokalna oštećenja
3. Difuzna oštećenja
4. Penetrantne povrede
5. Blast povrede

1.4.1. Statičko i dinamičko opterećenje

U odnosu na dužinu trajanja dejstva sile na glavu razlikujemo statičko i dinamičko opterećenje (6).

Statičko opterećenje podrazumeva delovanje sile u trajanju dužem od 200 ms. Ovakve povrede karakteristične su za povređivanja u katastrofama poput zemljotresa ili incidenata sa mašinama kada glava bude zarobljena i izložena relativno dugom dejstvu sile. Zbog dugotrajnosti dejstva sile, koja svojim intenzitetom može izazvati ozbiljne prelome svoda i baze lobanje, veoma često ne dolazi do gubitka svesti i intrakranijalne lezije ne moraju biti proporcionalno ekstenzivne.

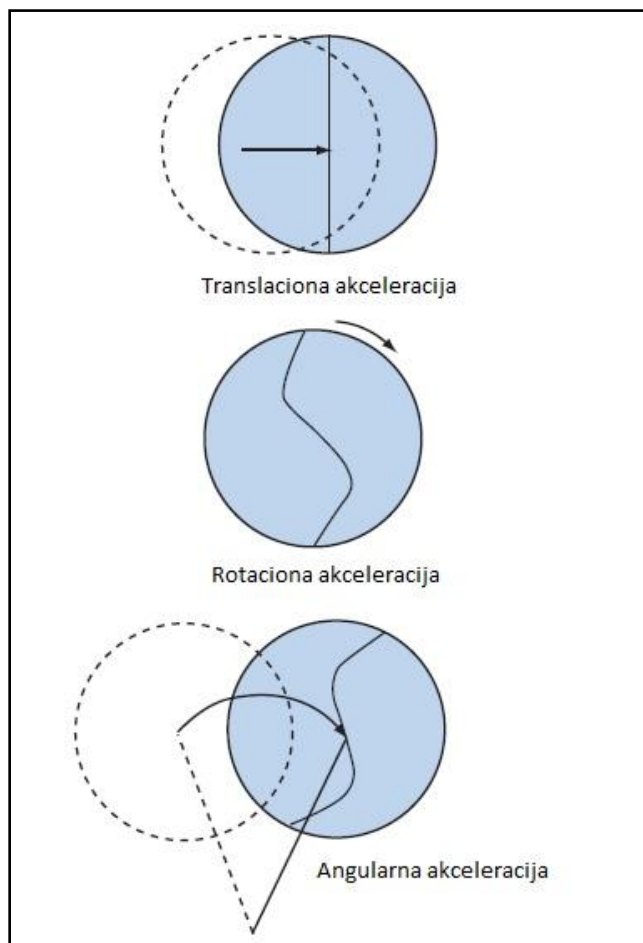
Dinamičko opterećenje nastaje kada sila deluje u trajanju do 50 ms. Ukoliko sila ne deluje direktno na glavu povređenog, već na neki drugi deo tela a prenosi se na glavu, onda je reč o impulsnom mehanizmu koji je po učestalosti ređi (sportske povrede, sindrom protrešene bebe). Ako sila deluje direktno na glavu povređenog, oštećenja nastaju kontaktnim ili inercionim mehanizmom. U najvećem broju slučajeva povređivanja ova dva mehanizma su kombinovana i predstavljaju najčešće i najznačajnije mehanizme nastajanja povreda glave i traumatskih oštećenja mozga.

1.4.2. Kontaktni i inercioni mehanizmi povređivanja

Kontaktni mehanizam dovodi do oštećenja kranijuma i endokranijalnog sadržaja na mestu dejstva sile, što se najčešće manifestuje prelomima lobanje i nagnječenjima mozga, ali i na udaljenim endokranijalnim strukturama. Vrsta i opsežnost oštećenja zavisi od intenziteta sile, dužine njenog delovanja, veličine površine na koju deluje i fizičkih svojstava oruđa koje dolazi u kontakt sa glavom.

Inercioni mehanizam izaziva oštećenja endokranijalnog sadržaja zbog dejstva sila akceleracije i deceleracije. U fizičkom smislu akceleracija i deceleracija su identičan fenomen koji se samo razlikuje u smeru delovanja sile. U odnosu na pravac dejstva sile i konsektivnog kretanja lobanje i njenog sadržaja, kao i poziciju centra gravitacije, razlikujemo translacionu, rotacionu i angularnu akceleraciju.

1. **Translaciona akceleracija** – centar gravitacije se pomera pravolinijski u pravcu delovanja sile.
2. **Rotaciona akceleracija** – okretanje glave oko osovine koja prolazi kroz centar gravitacije, pri čemu se sam centar gravitacije (lokalizovan u pinealnoj regiji) ne pomera.
3. **Angularna akceleracija** – predstavlja kombinaciju dve prethodno opisana fenomena i najčešća je pojava u realnim uslovima.

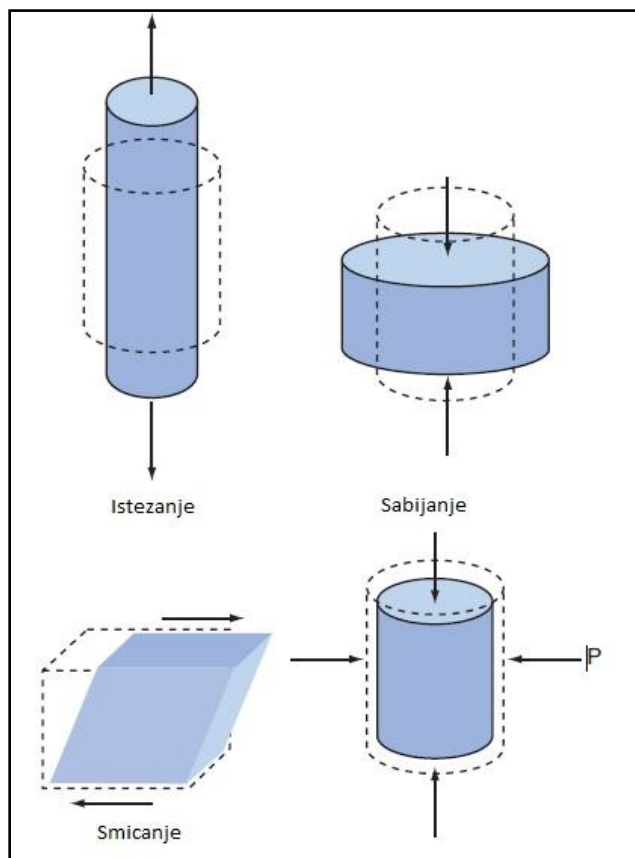


Slika 1.1. Vrste akceleracije glave (6)

Važno je naglasiti da se izolovana pojava nekog od inercionih mehanizama povređivanja viđa veoma retko, i da oni najčešće u kombinaciji dovode do traumatskih oštećenja mozga.

Usled dejstva sile na intrakranijalni sadržaj, mozak trpi deformacije koje se u zavisnosti od biomehanike mogu manifestovati kao neki od sledećih fenomena (4):

1. **Sabijanje** – kompresija moždanog tkiva.
2. **Istezanje** – elongacija moždanog tkiva je deformacija koju mozak podnosi lošije nego sabijanje.
3. **Smicanje** – deformacija koja se javlja zbog različite brzine i dužine kretanja mozga u odnosu na lobanju, ali i zbog različitog kretanja pojedinih slojeva mozga međusobno, izazvanog razlikom u gustini tkiva.



Slika 1.2. Vrste deformacije tkiva usled dejstva mehaničke sile (6)

Smatra se da u biomehanici nastanka difuznih oštećenja mozga (blago traumatsko oštećenja mozga i difuzna aksonska lezija) ključnu ulogu ima inercioni mehanizam koji dovodi do angularne akceleracije, dok efekti kontaktnog mehanizma ne postoje. I kada postoji kontaktni mehanizam povređivanja, blago TOM nastaje zbog inercionog kretanja glave koje on izaziva. Ovakav način dejstva sile dovodi do naprezanja dubokih struktura mozga i izaziva raširenu disrupciju moždane funkcije što je patofiziološka osnova blagog TOM. U najvećem broju slučajeva intenzitet sile koji dovodi do blagog TOM nije dovoljan da dovede do strukturnih promena u moždanom tkivu. Ukoliko intenzitet sile prevazilazi elastičnost moždanog tkiva, dolazi do morfoloških oštećenja koja nastaju na sitnim krvnim sudovima i aksonima nervnih ćelija što predstavlja drugi klinički entitet u okviru difuznih moždanih oštećenja – difuznu aksonsku leziju.

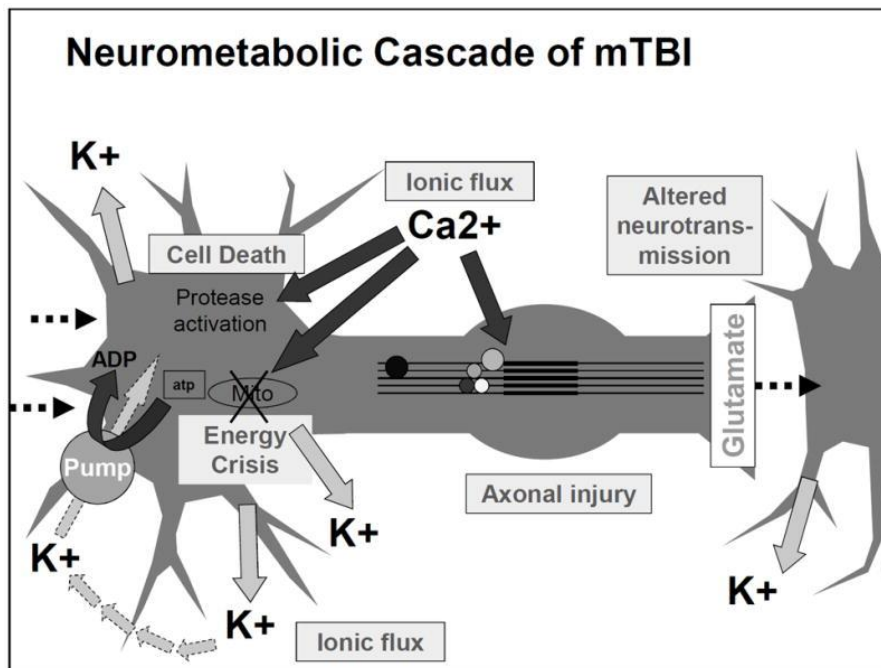
1.5. Patofiziologija blagog traumatskog oštećenja mozga

U poslednjih nekoliko decenija evidentni su naponi koji su ulagani u postizanje što šireg konsenzusa u neurotraumatološkoj zajednici kada je reč o blagom traumatskom oštećenju mozga. Između ostalog, ovo je vidljivo na polju definisanja blagog TOM, razumevanja biomehaničkih principa, patofizioloških mehanizama, uvođenju savremenih dijagnostičkih procedura, praćenja kratkotrajnih i dugotrajnih posledica u sklopu procene ishoda lečenja blagog TOM(23). Kao što je već rečeno, do potpunog usaglašavanja, pogotovo kada je reč o definiciji blagog TOM, još uvek nije došlo.

U pogledu patofiziologije blagog TOM je pređen dug put od klasičnog shvatanja da se radi o čisto fiziološkom poremećaju, bez patoanatomskog supstrata, pa do savremenih teorija koje na celularnom nivou objašnjavaju metaboličku osnovu nastanka difuznih moždanih oštećenja i disrupcije moždanih funkcija (4). Uvođenjem savremenih dijagnostičkih postupaka poput određivanja serumskih biomarkera ili MRI pregleda endokranijuma, omogućava se vizuelizacija i kvantifikacija moždanog oštećenja koje se klasičnim dijagnostičkim metodama (RTG kranioigram, CT) nije moglo prikazati (24)(25).

1.5.1. Teorija metaboličke disproporcije

Giza i Hovda (Christopher Giza i David Hovda) navode da se simptomi i znaci blagog TOM javljaju u okolnostima minimalnih morfoloških lezija ili njihovom potpunom odsustvu, te da se u najvećem broju slučajeva u celosti povlače (26). Prema njihovom shvatanju, to govori potvrdno u prilog teoriji da su simptomi i znaci blagog TOM verovatnije posledica privremene disfunkcije neurona nego njihovog definitivnog propadanja. Privremena disfunkcija neurona nastaje kao posledica složene kaskade neurometaboličkih dešavanja izazvanih dejstvom spoljašnje sile koja mogu dovesti i do mikrostrukturnih promena na nivou nervne ćelije (27).



Slika 1.3. Shematski prikaz bioloških ćelijskih procesa nastalih neposredno nakon blagog traumatskog moždanog oštećenja (27)

Delovanje mehaničke sile dovoljnog intenziteta dovodi do mehanoporacije, stvaranja subletalnih defekata na membrani nervne ćelije koje dovodi do jonskog fluksa. Inicijalna depolarizacija dovodi do aktivacije voltažno zavisnih i ligand zavisnih kanala koji potenciraju dalji fluks jona između intra i ekstraćelijskog prostora i nekontrolisano oslobađanje glutamata. Kako bi se ponovo uspostavila homeostaza i repolarizacija, aktivira se jonska natrijum - kalijum pumpa zavisna od adenozin trifosfata (ATP). Brza potrošnja ATP i porast koncentracije ADP aktivira intenzivnu glikolizu. Ove povećane energetske potrebe dešavaju se u situaciji kada postoji nepromenjen ili smanjen protok krvi kroz mozak (Cerebral Blood Flow - CBF) što rezultira disproporcijom između povećanih metaboličkih potreba i mogućnosti cirkulacije da dopremi adekvatnu količinu glukoze i kiseonika. Nakon influksa jona kalcijuma u ćeliju, jedan njegov deo biva separiran u mitohondrijama što olakšava postizanje repolarizacije ali interferira sa oksidativnim metabolizmom i dalje produbljuje energetske krizu u ćeliji. Takođe dolazi do poremeđaja intracelularnog redoks potencijala što ćeliju čini podložnijom oksidativnom stresu i dejstvu slobodnih radikala. Nakon što se završi faza metaboličke disproporcije, ulazi se u fazu hipometabolizma glukoze koja se smatra odgovornom za određene simptome blagog TOM i koja predstavlja vulnerabilan period za eventualno ponavljano blago TOM.

Pored energetske krize u patofiziološkom mehanizmu blagog TOM ključno mesto zauzimaju (27):

1. Oštećenje citoskeleta – direktnim dejstvom sile može doći do oštećenja aksona, dendrita i astrocitnih produžetaka. Inluks kalcijuma u ćeliju dovodi do aktivacije enzima koji oštećuju neurofilamente, mikrotubule, spektrin i ostale elemente citoskeleta, što interferira sa aksonskim transportom ali i integritetom nervne ćelije jer može dovesti do diskonekcije aksona.
2. Oštećenje aksona – Oštećenje citoskeleta dovodi do lezije aksona i narušavanja njegove funkcije u smislu aksonskog transporta i neurotransmisije. Studije su pokazale da su nemijelinizovani aksoni podložniji štetnom dejstvu traume, kao i da su oštećenja aksona prominentnija u slučaju ponavljane trauma.
3. Promene u neurotransmisiji – Eksperimentalni modeli neurotraume pokazali su promene u ligand zavisnoj ekscitatornoj i inhibitornoj neurotransmisiji kao i izmene u strukturi receptora za glutamate. Nakon povrede može doći do disbalansa između ekscitatorne i inhibitorne neurotransmisije koja uključuje ulogu gama aminobuterne kiseline (GABA) i njenih receptora.
4. Inflamacija - Rezultati najnovijih studija ukazuju i da nakon blagog TOM postoji mikroglijalna reakcija i aktivacija inflamatornih gena i gena koji regulišu sintezu citokina.
5. Ćelijska smrt – U eksperimentalnim modelima blagog TOM se ćelijska smrt ne prikazuje ili se viđa veoma retko. Ono što ostaje kao predmet daljeg ispitivanja su konsekvence ponavljanih blagih TOM jer postoje indicije da su u TOM slučaju funkcionalna oštećenja značajno veća.

Teorija o metaboličkoj disproporciji takođe ukazuje na postojanje veze između ranije opisanih patofizioloških procesa i pojedinih simptoma blagog TOM (tabela 6).

Tabela 1.6. *Korelacija patofizioloških dešavanja i kliničke prezentacije blagog TOM*

Patofiziološko dešavanje	Klinička prezentacija
Jonski fluks	Migrena, fotofobija, fonofobija
Energetska kriza	Vulnerabilnost za ponavljaju povredu
Oštećenje aksona	Oštećena kognicija, usporen procesing, usporeno reakciono vreme
Promene u neurotransmisiji	Oštećena kognicija, usporen procesing, usporeno reakciono vreme
Aktivacija proteaza, oštećenje citoskeleta, ćelijska smrt	Hronična atrofija, razvoj definitivnih oštećenja

1.6. Klinička prezentacija blagog traumatskog oštećenja mozga

Blago TOM se karakteriše izuzetno varijabilnom kliničkom prezentacijom sa velikim brojem simptoma i znakova. Neki od njih su uključeni u definicije blagog TOM, kao što su alteracija stanja svesti i posttraumatska amnezija, dok se drugi javljaju sa različitom učestalošću i intenzitetom. Ovakva klinička slika je jedan od razloga opšte hipervarijabilnosti i podeljenih stavova oko blagog TOM, ali isto tako je razlog velikog broja nedijagnostikovanih i neprijavljenih blagih TOM što utiče na potpuno sagledavanje epidemiološke situacije ali i na tretman povređenih sa ovim stanjem (14)(16).

Postoje procene nakon analize epidemiološke situacije u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), da oko 25% povređenih sa blagim TOM ne zatraži lekarsku pomoć, dok 14 % povređenih biva zbrinuto u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (28).

Radna grupa Svetske zdravstvene organizacije za blago TOM je saopštila procenjenu prevalencu patoloških nalaza CT pregleda glave kod povređenih sa ovim kliničkim entitetom. Procena je da 5% svih povređenih sa GCS skorom 15, pregledanih u bolnici, ima patološki nalaz CT pregleda glave dok povređeni sa GCS skorom 13 imaju ovakav nalaz u 30% slučajeva (29).

Ova činjenica predstavlja novi aspekt varijabilnosti u kliničkoj prezentaciji i daljem tretmanu povređenih te su, upravo iz potrebe za adekvatnim tretmanom, uvedeni termini komplikovanog i nekomplikovanog blagog TOM. Pod komplikovanim blagim TOM se podrazumeva povreda koja po svim kliničkim karakteristikama spada u domen blagog TOM, ali

ima definitivni patološki nalaz na standardnim neuroimaging pregledima. Treba reći i da jedan broj povređenih koji nemaju pozitivan nalaz na CT pregledu glave u smislu postojanja intrakranijalnih lezija, može imati evidentna oštećenja na funkcionalnim i morfološkim sekvencama pregleda načinjenih MRI, ali i pozitronskom emisijomtomografijom (PET) ili single proton emissiontomografijom (SPECT) (30)(24).

Najčešći simptomi i znaci blagog TOM dati su u tabeli 1.7.

Tabela 1.7. *Simptomi znaci blagog traumatskog oštećenja mozga*

	Znaci
Glavobolja	Gubitak svesti
Vrtoglavica	Retrogradna amnezija
Nestabilnost	Anterogradna amnezija
Slabost	Zbunjen izgled
Problemi sa vidom	Konfuzija
Pospanost	Dezorijentisanost
Nesanica	Emocionalna nestabilnost
Problemi sa pažnjom	Neadekvatne emocije
Problemi sa kratkotrajnom memorijom	
Otežano izvođenje više zadataka simultano	
Fotofobija	
Fonofobija	
Bradipsihija	
Mentalna zamagljenost	
Emocionalne promene	

Iako se nalazi u najvećem broju definicija, gubitak svesti nije "conditio sine qua non" blagog traumatskog oštećenja mozga. Bilo koji oblik alteracije mentalnog statusa (konfuzija, dezorijentacija, mentalna zamagljenost, amnezija) bez jasnih podataka o gubitku svesti, dovoljan je za postavljanje dijagnoze blagog TOM. Veoma retko se kod povređenih sa blagim TOM mogu videti prelomi lobanje ili konvulzije (14).

U najvećem broju slučajeva simptomi i znaci se javljaju neposredno nakon povređivanja i povređeni se lekaru javlja sa razvijenom kliničkom slikom. Postoje radovi koji prijavljuju razvoj

kliničke slike nekoliko minuta, sati ili čak dana nakon povređivanja. U ovim slučajevima povređeni su uglavnom imali dugotrajniju i ozbiljniju alteraciju mentalnog statusa.

Simptomi koji se javljaju nakon blagog TOM mogu se okvirno podeliti u tri grupe:

1. Somatski (glavobolja, slabost, malaksalost, fotofobija, fonofobija)
2. Kognitivni (problemi sa memorijom, koncentracijom i pažnjom)
3. Afektivni (depresivnost, anksioznost, razdražljivost)

Ove tegobe u najvećem broju slučajeva se u potpunosti povlače za nekoliko dana ili nedelja. Međutim, postoji veliki broj radova koji navode postojanje nekih tegoba iz tri gore navedena domena koje se mogu detektovati i tri meseca, pa i šest ili više meseci nakon povređivanja.

Mekalister (McAllister) smatra da je racionalno zaključiti da najveći broj povređenih sa blagim TOM ima neki od simptoma ili znakova neposredno nakon povređivanja i da se kod polovine sve tegobe povuku nakon mesec dana. Dve trećine povređenih ima tegobe koje se povuku unutar tri meseca. Kod ostalih se tegobe održavaju duže od tri meseca (31)

Ukoliko se tegobe održavaju duže od tri meseca nakon povređivanja, govorimo o perzistentnom postkomocionom sindromu. Ovaj klinički entitet izaziva brojne kontroverze, počev od svog naziva, pa do činjenice da ne mali broj autora smatra da na njegovu pojavu ne utiče samo priroda povrede i biomehanički faktori, nego i premorbidna svojstva ličnosti, motivacija, rentni momenat i sl.

Prethodno navedeno dovoljno jasno oslikava značaj blagog TOM imajući u vidu epidemijsko pojavljivanje, zahvaćenost mladog, radno aktivnog, stanovništva i činjenicu da ozbiljan broj povređenih ima ili prijavljuje simptome koji utiču na kvalitet života i produktivnost.

1.7. Savremene dijagnostičke procedure

Dijagnostičke metode koje se primenjuju u dijagnostici blagog traumatskog moždanog oštećenja se mogu načelno podeliti na metode koje se sprovode u akutnoj fazi, u toku inicijalne dijagnostike, i metode koje se koriste u sklopu praćenja stanja i ishoda povređenog. Pored toga, možemo ih podeliti i na kliničke, radiološke ili imidžing metode, biohemijske metode i psihološke metode. Nadalje će biti reči o najčešće primenjivanim imidžing metodama, potom biohemijskim markerima traumatskog oštećenja nervnog tkiva i na kraju o mogućnostima neuropsihološke evaluacije povređenih.

1.7.1. Kompjuterizovana tomografija

Kompjuterizovana tomografija bez aplikacije kontrastnog sredstva je metoda izbora za inicijalnu dijagnostiku srednje teškog i teškog oštećenja mozga. Kada je reč o blagom TOM postoji veliki broj pravila i smernica koji olakšavaju donošenje odluke da li je povređenom neophodno načiniti nativni CT pregled glave ili ne (tabele 1.8 i 1.9) (12)(32)(33)(34).

Tabela 1.8. *Kanadska pravila za CT pregled glave (31)*

Pravilo se primenjuje kod povređenih sa blagim traumatskim moždanim oštećenjem koji imaju bar jedan od sledećih simptoma ili znakova
Visok rizik (za neurohiruršku intervenciju)
• GCS<15 dva sata nakon povređivanja
• Sumnja na otvoreni ili kompresivni prelom lobanje
• Bilo koji klinički znak preloma baze lobanje
• Dve ili više epizode povraćanja
• Povređeni stari 65 godina i stariji
Srednji rizik (za postojanje traumatskog oštećenja mozga na CT pregledu)
• Retrogradna amnezija u trajanju dužem od 30 min.
• Violentan mehanizam povređivanja (pešak koga je udario automobil, putnik koji je ispao iz motornog vozila, pad sa visine veće od 1m, pad niz 5 ili više stepenica)
Blago traumatsko oštećenje mozga se definiše kao potvrđeni gubitak svesti, definitivna amnezija ili potvrđena dezorijentacija kod povređenih sa GCS skorom 13-15.

Tabela 1.9. *Kriterijumi iz Nju Orleansa (33)*

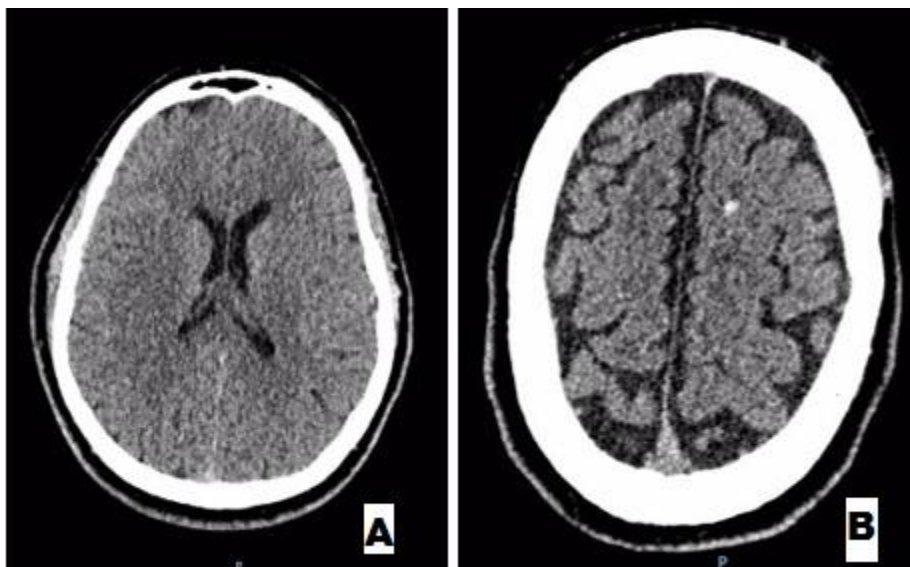
CT pregled je obavezan kod povređenih sa blagim traumatskim oštećenjem mozga ako imaju barem jedan od sledećih simptoma ili znakova. Kriterijumi se primenjuju samo kod povređenih sa GCS skorom 15
Glavobolja
Povraćanje
Životna dob preko 60 godina
Zloupotreba alkohola ili psihoaktivnih supstanci (deficit u kratkotrajnoj memoriji)
Vidljiva trauma iznad klavikula
Napadi

CT pregled glave je, u kontekstu dijagnostike TOM, superioran u pogledu dostupnosti, brzine sprovođenja pregleda, mogućnosti unošenja i upotrebe različite opreme, te mogućnosti pregleda kod povređenih sa postojanjem stranih tela sa paramagnetnim osobinama. Njegov značaj se ogleda i u sposobnosti da sa visokom senzitivnošću i specifičnošću odvoji hirurški značajne lezije od onih koje ne zahtevaju hirurško lečenje i na taj način u najkraćem roku usmeri dalji tok zbrinjavanja povređenog(14). Analiza senzitivnosti i specifičnosti CT pregleda indikovanih prema Kanadskim pravilima za CT pregled glave i Kriterijumima iz Nju Orleansa pokazala je da je senzitivnost u oba slučaja 100%. Primenom Kanadskih pravila postiže se veća specifičnost (36,3%) u pogledu detekcije bilo kojih intrakranijalnih traumatskih lezija u odnosu na Kriterijume iz Nju Orleansa (10,2%) (35).

Od ukupnog broja pregledanih povređenih sa blagim TOM mali broj njih će imati definisanu intrakranijalnu traumatsku leziju na inicijalnom CT pregledu što ih, prema nekim autorima, svrstava u grupu komplikovanih blagih TOM. Taj broj se kreće oko 5% koliko prijavljuje Smits u svojoj studiji sprovedenoj u Holandiji (36) pa do 15-20% povređenih u studijama američkih autora (24)(37).

Ukoliko su prisutne traumatske lezije one su najčešće u formi linearnih preloma svoda i baze lobanje, sitnih kontuzionih lezija ili traumatske subarahnoidalne hemoragije (36) odnosno lamelarnih subduralnih hematoma (latero-lateralnog dijametra manjeg od 3mm) i pneumocefalusa (38).

Broj povređenih sa blagim TOM koji zahtevaju neurohirurško operativno lečenje je još manji i smatra se da iznosi manje od 1% (37). Sabori (Saboori) sa saradnicima prijavljuje 4 povređena u grupi od 682 ispitanika (0,6%) koji su operativno lečeni (38). Servadei u svom radu iz 2001. godine navodi da se procenat povređenih koji zahtevaju hirurško lečenje kreće od 0,1% do čak 10% kod onih koji imaju GCS skor 14, prelom lobanje, gubitak svesti, amneziju i izražene vegetativne smetnje (10).



Slika 1.4. Normalan nalaz CT pregleda (A) i nalaz CT pregleda sa malom kontuzijom mozga u čeonj regiji sa leve strane (B).

1.7.2. Magnetna rezonanca (MRI)

Magnetna rezonanca je dijagnostička metoda koja je u kliničku primenu uvedena sredinom 80-ih godina dvadesetog veka, kada je njen inicijalni naziv bio nuklearna magnetna rezonancija. Vremenom je ova metoda unapređivana povećanjem snage magnetnog polja, pojavom novih mogućnosti pregleda u smislu različitih sekvenci koje su dozvoljavale akcentuaciju specifičnosti u određenim patološkim stanjima, a i sam naziv metode je promenjen, te je ona sada široko poznata kao magnetna rezonanca.

Na polju dijagnostičkih procedura u okviru neurotraume MRI se u poslednje vreme pozicionirala kao suverena metoda u praćenju povređenih sa traumatskim oštećenjem mozga, a

razlozi za to su brojni. Zbog superiorne prostorne i kontrastne rezolucije za mekotkivne strukture, MRI je mnogo senzitivnija od CT pregleda za detekciju malih nagnječenja mozga, edema, sitnih fokusa difuzne aksonske lezije i malih zona hemoragije (39). Zbog ovih karakteristika MRI je posebno pogodna za dijagnostiku povređenih sa blagim TOM u čijoj se morfološkoj osnovi najčešće i nalaze gore navedene promene. Savremena literatura navodi da oko 30% povređenih sa blagim TOM i urednim nalazom inicijalnog CT pregleda glave imaju intrakranijalne traumatske lezije koje se verifikuju MRI pregledom (40).

Sa visoku senzitivnost MRI pregleda u dijagnostici blagog TOM zaslužna je primena posebnih sekvenci koje su dizajnirane upravo za prikazivanje malih zona hemoragije i edema.

SWI (susceptibility – weighted imaging) je sekvenca koja se koristi za prikazivanje malih zona krvarenja, budući da suvereno detektuje mesta na kojima se nalazi krv, odnosno njeni degradacioni produkti. SWI ima 6 puta veću sposobnost detekcije hemoragičnih difuznih aksonskih lezija od drugih tehnika MRI pregleda (41).

Difuzioni tenzorski imidžing (Diffusion tensor imaging - DTI) je sekvenca koja je, za razliku od morfoloških sekvenci koje prikazuju makrostrukturu moždanog tkiva, veoma senzitivna za mikrostrukturne promene na nivou bele mase koje su vezane za difuziju vode. Na ovaj način DTI može indirektno da ukaže na mikrostrukturna oštećenja aksona u sklopu difuzne aksonske lezije (42). Sa razvojem i unapređenjem DTI, stvoreni su uslovi za kvantifikaciju traumatske lezije unutar bele mase. Dva najčešće upotrebljavana parametra dobijena difuzionim tenzorskim imidžingom su frakciona anizotropija (Fractional anisotropy - FA) i srednja difuzivnost (Mean diffusivity - MD) (43).

FA je mera koja govori o tome u kojim se pravcima odvija difuzija vode na mestu koje posmatra. Njene vrednosti su od 0 - 1, pri čemu vrednost 0 odgovara apsolutnoj izotropiji i kretanju molekula vode podjednako u svim pravcima. Vrednost 1 govori u prilog potpunoj anizotropiji i kretanju molekula vode duž jedne ose. Vrednosti 0 su karakteristične za likvor i sivu masu, dok se vrednosti bliže 1 mogu naći u putevima unutar bele mase ili žuljevitog tela gde postoji jasna organizacija u pravcu pružanja vlakana.

MD je druga mera koja govori o karakteristikama kretanja molekula vode i koja se dobija u okviru DTI. Ona predstavlja srednju vrednost koeficijenta difuzije duž tri glavna pravca

kretanja molekula vode od kojih je jedna osa u pravcu najveće magnitude difuzije u vokselu koji se posmatra, dok su druge dve ose perpendikularne na ovaj pravac.

Dijagnostičke metode potput funkcionalne MRI, magnetnorezonantne spektroskopije, PET ili SPECT takođe se koriste u dijagnostici TOM, ali nisu deo rutinskog dijagnostičkog algoritma.

1.7.3. Biomarkeri blagog traumatskog oštećenja mozga

Biomarkeri su objektivni pokazatelji bioloških ili biohemijskih procesa koji se mogu detektovati u telesnim tečnostima. U slučaju traumatskog oštećenja mozga biomarkeri su specifične supstance koje se oslobađaju nakon oštećenja nervnog tkiva u telesne tečnosti usled traume (krv i likvor), a njihova vrsta i vrednost koreliraju sa intenzitetom samog oštećenja. Ovo je idealna postavka, koja se u realnim uslovima nikada ne događa, zbog objektivnih okolnosti poput nespecifičnosti biomarkera isključivo za nervno tkivo, njihove koncentracije u analiziranim uzorcima koja je varijabilna, nepostojanja adekvatnih metoda kojima bi se detektovali i sl. Biomarkeri se prema strukturi nervnog tkiva čiju leziju detektuju mogu podeliti na (44):

1. Biomarkere integriteta krvnomoždane barijere
2. Biomarkere inflamatornih procesa
3. Biomarkere akutne lezije aksona
4. Biomarkere akutne lezije neurona
5. Biomarkere akutne lezije astroglije
6. Biomarkere procesa u vezi sa amiloidom

Dijagnoza blagog TOM se u najvećoj meri zasniva na pojavi simptoma koje pacijent sam prijavljuje (alteracija stanja svesti, amnezija), najveći broj povređenih ima uredan nalaz inicijalnog CT pregleda, a konvencionalne sekvence MRI pregleda nemaju visoku senzitivnost za morfološki supstrat blagog TOM. Zbog toga je od izuzetne važnosti svaki dodatni dijagnostički modalitet koji može objektivizovati postojanje blagog TOM.

Osobine koje bi idealan biomarker trebao da ima su sledeće:

1. Visoka specifičnost za nervno tkivo

2. Brzo pojavljivanje u krvi
3. Mogućnost lake i pouzdane detekcije
4. Obezbeđivanje kvalitetne kliničke informacije

Neki od najčešće upotrebljavanih biomarkera TOM su: S100B, neuron specifična enolaza, Tau protein, glijalni kiseli fibrilarni protein i ubikvitin C terminalna hidrolaza.

Uloga ovih biomarkera je da pomognu u dijagnostici blagog TOM, proceni rizika, odabiru adekvatnog tretmana, predviđanju kliničkog ishoda i smanjenju broj CT pregleda koji se primenjuju. Biomarkeri se ne mogu samostalno upotrebljavati, ali mogu biti značajan dodatak u dijagnostičkom armamentarijumu. Takođe, imajući u vidu veliki broj odgovora koji se očekuju od analize biomarkera, teško je očekivati da će biti pronađen jedinstveni biomarker koji će ih pružiti. Realnije je razmišljanje da će se koristiti palete ili baterije biomarkera za TOM, koji će zajedno sa CT pregledom, MRI pregledom i neuropsihološkim testovima, smanjiti broj nedijagnostikovanih blagih TOM.

1.8. Ishod nakon blagog traumatskog oštećenja mozga

Ishod nakon blagog TOM se najčešće sagledava u kontekstu postojanja telesnih simptoma koje povređeni sami prijavljuju i psiholoških posledica, kao i njihovog trajanja.

1.8.1. Telesni simptomi nakon blagog traumatskog oštećenja mozga

Širok opseg dijagnostičkih kriterijuma, različita klinička i radiološka prezentacija, te primena različitih instrumenata za procenu ishoda, otežavaju procenu ishoda nakon blagog traumatskog oštećenja mozga. Postoji veliki broj studija različitog dizajna, koje su se bavile ovom problematikom i koje su iznele neke konzistentne, ali i neke oprečne tvrdnje i rezultate. Metaanaliza, kao izuzetno značajna metoda u ovakvim situacijama, je takođe otežana i ograničena prethodno navedenim faktorima. Jednu od najkompletnijih metaanaliza u pogledu ishoda nakon blagog TOM načinila je radna grupa Svetske zdravstvene organizacije za blago TOM (11).

Najčešći simptomi koje povređeni prijavljuju su glavobolja, slabost, zaboravnost i problemi sa snom. Ovi simptomi naravno nisu patognomonični i mogu se javiti kod velikog broja stanja i oboljenja koja nisu povezana sa blagim TOM. Slični simptomi se javljaju i kod blagih TOM nastalih kod sportista. Trajanje tegoba nakon povreda povezanih sa sportskim aktivnostima je prema podacima iz objavljenih studija relativno kratko i do potpune rezolucije dolazi unutar dve nedelje(45)(46). Kod blagih TOM nastalih u drugačijim okolnostima u adultnoj populaciji postoje studije koje navode da tegobe u najvećoj meri regresiraju unutar tri nedelje, ali i tri meseca pa čak i godinu dana (47)(48)(49).

Iskustvo i dosada objavljeni radovi nas uče da postoji jedan broj povređenih sa blagim TOM koji telesne i psihološke tegobe imaju u dužem periodu nego što je to opšte prihvaćena granica od tri meseca. Ovaj broj se prema literaturi kreće od 10-20% procenata, ali ima i autora (30) koji tvrde da su ti procenti prenaplašeni kao posledica neadekvatne metodologije, te da je verovatniji broj povređenih sa dugotrajnim posledicama oko 5% ili čak manje.

Nastojanja da se utvrdi koji su to činioci koji doprinose produženom prisustvu postkomocionih simptoma su dovela do saznanja da su jedini čvrsto povezani faktori, bez obzira na težinu TOM, postojanje sudskog postupka ili procedure za nadoknadu materijalnih i/ili nematerijalnih troškova proisteklih iz povređivanja(48)(50). Ove situacije su najčešće bile povezane sa dugotrajnijim prisustvom simptoma, njihovim intenzitetom i dužim odsustvom sa radnog mesta, nezavisno od stepena ozbiljnosti TOM. Drugi faktori koji se dovode u vezu sa produženim prisustvom simptoma nakon blagog TOM su: ženski pol, osobe u braku, povrede nastale van radnog mesta, mučnina, problemi sa upamćivanjem, prisustvo drugih povreda (51).

Činjenica je da se simptomi registruju na način da ih povređeni sam prijavljuje što otvara mogućnost upliva različitih motiva i okolnosti na objektivnost prijavljivanja. Prisustvo značajnih premorbidnih stanja i karakterisitika ličnosti se mora uzeti u obzir pri analizi i interpretaciji kliničkih nalaza i neuropsiholoških testova kod ovih pacijenata, ali i pri dizajniranju budućih studija koje će se baviti ishodom nakon blagog TOM.

Loš ishod nakon blagog TOM je veoma redak. Ono što se može smatrati lošim ishodom, prema MKB – 10 je definisano kao postkomocioni sindrom i odnosi se na stanje nastalo nakon povrede glave, obično dovoljnog intenziteta da izazove gubitak svesti. Tegobe koje se vezuju za

ovo stanje su: glavobolja, vrtoglavica, slabost, malaksalost, razdražljivost, problemi sa snom, problemi sa koncentracijom i problemi sa tolerancijom na stres. Neophodno je da se kod pacijenta utvrdi postojanje najmanje tri od ovih tegoba kako bi se postavila dijagnoza. Najveći problem kod MKB – 10 definicije je povezivanje postojećih tegoba sa TOM, jer se one mogu javiti i kao posledica drugih, preegzistirajućih ili kasnije nastalih stanja, u odnosu na TOM.

Mortalitet nakon blagog TOM je izuzetno nizak i o njemu je već bilo reči.

1.8.2. Neuropsihološka ispitivanja i posledice nakon blagog traumatskog oštećenja mozga

Ako su u obzir uzmu neuropsihološke posledice, većina autora se slaže da najveći broj povređenih sa blagim TOM neposredno nakon povređivanja ima određene kognitivne smetnje u vidu problema sa upamćivanjem, prisećenjem, pažnjom i brzinom obrade informacija. Ove tegobe se javljaju neposredno nakon povređivanja i prisutne su u narednih 72 sata, nakon čega se postepeno povlače (52).

Literaturni navodi govore u prilog potpunoj rezoluciji tegoba kod najvećeg broja povređenih unutar 3 meseca (51)(53).

Pored kognitivnih oštećenja, često se mogu detektovati i emocionalna nestabilnost, promene ličnosti kao i promene u aktivnostima dnevnog života (54).

Depresija se smatra najčešćom psihijatrijskom dijagnozom godinu dana nakon traumatskog oštećenja mozga (55).

Za razumevanje prirode, ozbiljnosti i vrste kognitivnog poremećaja neophodno je sprovođenje adekvatnog neuropsihološkog ispitivanja. Ovo ispitivanje mora biti sprovedeno od strane dobro edukovanog, sertifikovanog neuropsihologa. Samo se na ovakav način mogu dobiti relevantni podaci o kognitivnom funkcionisanju pacijenta, budući da su drugi načini najčešće nepouzdana i nedovoljno precizni.

Neuropsihološko ispitivanje povređenih sa blagim TOM se smatra drugom najčešćom dijagnostičkom aktivnosti u kliničkoj neuropsihologiji (56).

Prema literaturnim navodima, najčešće oštećene kognitivne funkcije kod povređenih sa blagim TOM su pažnja, memorija, više kognitivne funkcije i obrada informacija (57)(51).

Postoje testovi poput Mini-Mental State Exam testa (MMSE) (58) koji su dostupni i laki za upotrebu, ali ne procenjuju pojedinačno svaki od navedenih kognitivnih domena. MMSE obezbeđuje grubu procenu mentalnih sposobnosti pacijenta i može biti koristan alat u proceni da li povređenima treba dodatno, preciznije, neuropsihološko ispitivanje.

Neuropsihološko ispitivanje se obično sastoji iz dva segmenta. Prvi segment podrazumeva razgovor sa pacijentom u okviru kojeg se neuropsiholog informiše o nekim faktorima koji su od značaja za dalje ispitivanje i interpretaciju rezultata i postignuća. Ti faktori podrazumevaju:

1. Nivo završenog formalnog obrazovanja
2. Prisustvo preegzistirajućih problema sa učenjem
3. Prisustvo različitih duševnih i somatskih oboljenja
4. Ranije povrede glave u toku života
5. Detaljan pregled pacijentovih tegoba u smislu kognitivnog funkcionisanja i emocionalnog statusa

Na osnovu informacija dobijenih u toku razgovora, medicinske dokumentacije, kao i zahteva koje postavlja lekar koji je pacijenta uputio na pregled, neuropsiholog određuje dalji tok testiranja, odnosno koji to domeni kognitivnog i emocionalnog funkcionisanja treba da budu ispitani. U situacijama kada se ispituju povređeni sa blagim TOM, najčešće se sprovodi sveobuhvatno neuropsihološko testiranje koje može trajati i nekoliko časova u zavisnosti od ispitivanih domena i kognitivnog statusa povređenog (59)

Kognitivni i emocionalni domeni koji se ispituju u sklopu sveobuhvatne procene kod povređenih sa blagim TOM su (60):

1. Inteligencija
2. Više kognitivne funkcije
3. Pažnja
4. Pamćenje
5. Vizuelno-spacijalne sposobnosti
6. Motoričke i senzorne sposobnosti
7. Emocionalni status

Upitnici za procenu postojanja depresivnih obeležja ličnosti, anksioznosti i drugih poremećaja se rutinski primenjuju radi objektivne procene postojanja i kvalifikacije ovih poremećaja.

Po završenom neuropsihološkom ispitivanju, neuropsiholog ocenjuje rezultate testiranja, poredi ih sa standardizovanim normama, uzimajući u obzir ranije spomenute faktore poput pola, starosti pacijenta i nivoa edukacije. Analiza rezultata ne podrazumeva samo kvantitativno izražavanje postignuća u formi brojeva, procenata i sl. Ona pre svega znači kvalitativnu analizu, opservacije i zaključke u pogledu aktuelnog stanja kao i preporuke za dalja postupanja.

Imajući u vidu kompleksnost kliničke prezentacije blagog TOM, uključujući i neuropsihološke posledice povređivanja, nedvosmislen je benefit koji i pacijent i onaj ko obezbeđuje zdravstvenu zaštitu imaju od kvalifikacije i kvantifikacije neuropsiholoških deficita.

2. Ciljevi i hipoteze

2.1. Ciljevi istraživanja

1. Utvrditi postojanje korelacije između kliničkih i radioloških simptoma i znakova sa rezultatima neuropsihološkog testiranja kod povređenih sa blagim traumatskim oštećenjem mozga.
2. Utvrditi koji od kliničkih simptoma i znakova mogu biti pouzdan prediktor pojave perzistentnih neuropsiholoških posledica.
3. Utvrditi prirodu intrakranijalnih lezija koje se ne mogu vizuelizovati standardnim imidžing metodama, a mogu biti uzrok pojave perzistentnih neuropsiholoških posledica.

2.2. Hipoteze

1. Postoji pozitivna korelacija kliničkih i radioloških simptoma i znakova sa rezultatima neuropsihološkog ispitivanja kod povređenih sa blagim traumatskim oštećenjem mozga.
2. Povređeni sa gubitkom svesti, amnezijom i nepostojanjem znakova intrakranijalne traumatske lezije na nativnom pregledu endokranijuma kompjuterizovanom tomografijom imaju kognitivne, emocionalne i bihejvioralne posledice koje se mogu verifikovati neuropsihološkim ispitivanjem.
3. Uzrok neuropsiholoških i somatskih posledica nakon lakog traumatskog oštećenja mozga su lezije u beloj masi koje se mogu identifikovati savremenim magnetno-rezonantnim dijagnostičkim procedurama.

3. Materijal i metode

3.1. Program istraživanja

Sprovedeno istraživanje je u celosti bilo kliničko, prospektivno, i obuhvatilo je 64 povređena sa blagim traumatskim oštećenjem mozga koji su u periodu od 2012. do 2015. godine hospitalizovani u Kliničkom centru Vojvodine (KCV) u Novom Sadu.

Kompletno istraživanje je sprovedeno u sledećim organizacionim jedinicama KCV:

1. Klinika za neurohirurgiju
2. Urgentni centar
3. Centar za radiologiju
4. Klinika za neurologiju
5. Specijalistička poliklinika neurohirurgije

Povređeni koji su se javili u Urgentni centar KCV zbog blagog traumatskog oštećenja mozga bi bili pregledani od strane dežurnog lekara i bili zbrinuti prema aktuelnom algoritmu. Ukoliko bi ispunjavali kriterijume za uključivanje u istraživanje, predlagano im je da učestvuju u ovom istraživanju.

U istraživanje su uključeni samo oni povređeni koji su potpisali informisani pristanak (prilog 2) za učešće u istraživanju.

Kriterijumi za uključivanje u istraživanje su definisani na sledeći način (Prilog 6):

1. Osobe oba pola starije od 18 godina života
2. Zatvorena (tupa) povreda glave
3. GCS 13, 14 ili 15 u trenutku pregleda
4. Gubitak svesti kraći od 30 minuta
5. Amnezija (retro i/ili anterogradna) u trajanju kraćem od 24 sata

6. Nepostojanje traumatske intrakranijalne lezije na inicijalnom CT pregledu glave
7. Potpisan informisani pristanak i saglasnost za učestvovanje u studiji od strane povređenog

Kriterijumi za isključivanje pacijenata iz istraživanja su bili sledeći (prilog 7):

1. Ranija hospitalizacija ili ambulantno lečenje zbog neuroloških oboljenja koja mogu imati uticaja na kognitivni status povređenog
2. Ranija hospitalizacija ili ambulantno lečenje zbog psihijatrijskih oboljenja
3. Ranije dijagnostikovane i lečene povreda glave sa gubitkom svesti
4. Pacijent sa pridruženom bolešću i/ili konkomitantnom medikamentoznom terapijom koje mogu imati uticaja na kognitivni status
5. Postojanje kontraindikacija za MRI pregled
6. Primena sedativa nakon povređivanja
7. Pacijenti kod kojih je ranije dijagnostikovana i lečena bolest zavisnosti od alkohola ili opojnih droga
8. Pacijenti sa izraženim senzornim deficitom (slepilo, gluvoća)

Istraživanje je podeljeno u pet faza koje su se sukcesivno odvijale. U prvoj fazi studije se vršio detaljan opšti i neurološki pregled povređenog i sprovođenje inicijalnih laboratorijskih i radioloških dijagnostičkih procedura, te prijem povređenog na Kliniku za neurohirurgiju. U drugoj fazi studije sprovodio se klinički i neurološki monitoring pacijenta uz dopunsku MRI dijagnostiku definisanu metodologijom ispitivanja. U trećoj fazi studije se vršila neuropsihološka eksploracija baterijom testova prema unapred utvrđenoj metodologiji, mesec dana nakon povređivanja i 6-9 meseci nakon prvog testiranja. U četvrtoj fazi studije je dizajnirana baza podataka u koju su unete relevantne informacije dobijene u toku istraživanja, nakon čega je usledila statistička obrada podataka. U petoj fazi su poredjeni dobijeni rezultati sa sličnim istraživanjima drugih autora uz izvođenje zaključaka.

3.2. Inicijalna dijagnostika i uključivanje povređenih u istraživanje

3.2.1. Klinički pregled

Svi povređeni koji su se javili u Urgentni centar KCV zbog traumatskog oštećenja mozga bili su pregledani od strane dežurnog lekara koji je prvo načinio detaljan klinički i neurološki pregled nakon čega je konsultovao dežurnog neurohirurga u pogledu daljih dijagnostičkih i terapijskih postupaka.

Kod povređenih sa blagim TOM, definisanim prema kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije (GCS skor 13-15, alteracija stanja svesti do 30 minuta, amnezija do 24 sata) (11), jedna od najvećih dijagnostičkih dilema je postavljanje indikacije za pregled glave kompjuterizovanom tomografijom. Postoje brojni algoritmi i smernice za primenu CT pregleda kod povređenih sa ovim stanjem, a u KCV primenjujemo algoritam predložen od strane Evropske federacije neuroloških udruženja (12) (Prilog 1).

3.2.2. Pregled kompjuterizovanom tomografijom

Povređeni kod kojih je postojala indikacija za pregled glave kompjuterizovanom tomografijom su pregledani na 256-slojnom aparatu marke Siemens (Somatom Definition Flash) (Multi Detector Computed Tomography – MDCT, dual source 120kV, 320 mAs/slice, 5 mm debljina sloja, pitch 1.4) (Slika 1).



Slika 3.1. Aparat za kompjuterizovanu tomografiju

Pregled je sproveden od nivoa verteksa do velikog otvora potiljačne kosti. Volumetrijski MDCT podaci su naknadno rekonstruisani u aksijalne i multiplanarne reformacije u slojevima debljine 1 mm i analizirani u standardnom prozoru za moždani parenhim (80WW i 40WL) (slika 3.2.). Prilikom pregleda nije aplikovano kontrastno sredstvo.



Slika 3.2. Nalaz CT pregleda glave u aksijalnoj, sagitalnoj i koronalnoj ravni

Snimci su pregledani od strane dežurnog radiologa, a za povređene koji su uključivani u istraživanje naknadno su pregledani od strane radiologa koji je bio angažovan na sprovođenju istraživanja. Nalaz pregleda kompjuterizovanom tomografijom na kome nisu detektovane traumatske lezije endokranijalnih struktura je bio jedan od kriterijuma za uključivanje povređenih u istraživanje.

3.2.3. Uključivanje u istraživanje

Povređenima kod kojih je uzimanjem anamnestičkih podataka, kliničkim i neurološkim pregledom i kompjuterizovanom tomografijom glave utvrđeno da ispunjavaju sve kriterijume za uključivanje u istraživanje, kao i da nisu prisutni kriterijumi za isključivanje, predlagano je učešće u istraživanju.

Svi povređeni su detaljno informisani o sadržaju i ciljevima istraživanja, o svojim obavezama, kao i o dobrovoljnosti učešća i mogućnosti istupanja iz istraživanja bez konsekvenci bilo koje vrste. Potom je povređenima odgovoreno na sva pitanja u vezi sa njihovim aktuelnim

stanjem i samim istraživanjem. Ostavljen im je informisani pristanak u pisanoj formi kako bi mogli detaljno da ga prouče, i tek tada su se izjašnjavali o eventualnom učešću u istraživanju.

Povređeni koji su potpisali informisani pristanak i saglasnost za učestvovanje u istraživanju su bili hospitalizovani na Klinici za neurohirurgiju radi daljeg lečenja i dijagnostike.

3.3. Klinička opservacija

Nakon hospitalizacije povređeni su bili tretirani na isti način kao i pacijenti sa sličnim stanjem koji nisu uključeni u studiju. To je podrazumevalo praćenje i evidentiranje vitalnih parametara te administriranje simptomatske terapije u slučaju postojanja tegoba (analgetici, antemetici, hidracija i sl.). U slučaju eventualnog pogoršanja neurološkog statusa, planirani se kontrolni snimci mozga kompjuterizovanom tomografijom prema odluci ordinirajućeg neurohirurga. Pogoršanjem neurološkog statusa pacijenta će se smatrati svako smanjenje skora po Glazgovskoj skali koma (prilog 4) za 2 ili više poena. Nakon hospitalizacije, učesnici u istraživanju su u cilju što potpunijeg prikupljanja podataka još jednom klinički i neurološki pregledani, a dobijeni podaci su se unosili u posebno pripremljen formular za prikupljanje kliničkih podataka (prilog 3).

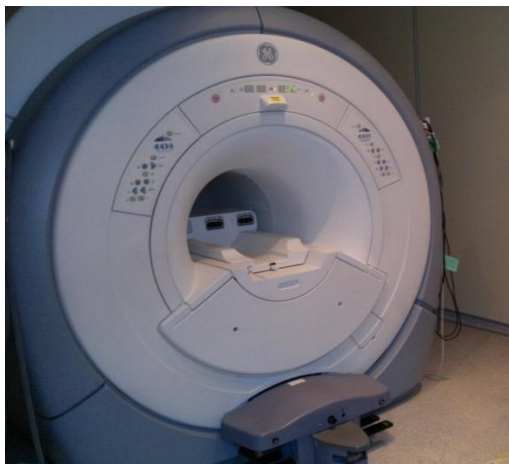
Po završenoj radiološkoj dijagnostici povređeni su otpušteni kući ukoliko je to dozvoljavalo njihovo kliničko stanje. Oni učesnici u studiji kojima nije rađen MRI pregled su otpušteni kući nakon 24-48 časovne opservacije, a u skladu sa njihovim opštim i neurološkim stanjem.

3.4. Napredne dijagnostičke metode

Jedan deo studijskih procedura koje su sprovedene u ovom istraživanju (laboratorijske analize krvi, CT pregled endokranijuma, klinička opservacija) su deo rutinske zdravstvene usluge koju bi pacijent inače dobio od trenutka prijema u KCV do trenutka kada bude otpušten. Drugi deo istraživanja koji obuhvata MRI pregled endokranijuma i neuropsihološka ispitivanja nije deo rutinske procedure i sproveden je u nadležnim organizacionim jedinicama KCV uz saglasnost upravnika, u cilju sprovođenja ovog istraživanja.

3.4.1. Pregled endokranijuma magnetnom rezonancom

U prva 72 sata nakon povređivanja, kod jednog broja pacijenata, u zavisnosti od organizacionih mogućnosti, načinjen je MRI pregled endokranijuma na aparatu General Electric Healthcare GE Signa HDxt 1.5T (Slika 3).



Slika 3.3. Gentry aparata za magnetnu rezonancu

U sklopu pregleda povređenih sa blagim TOM je korišćen veći broj sekvenci različitih karakteristika radi optimizacije prikaza različitih formi intrakranijalnih traumatskih lezija (Tabela 3.1):

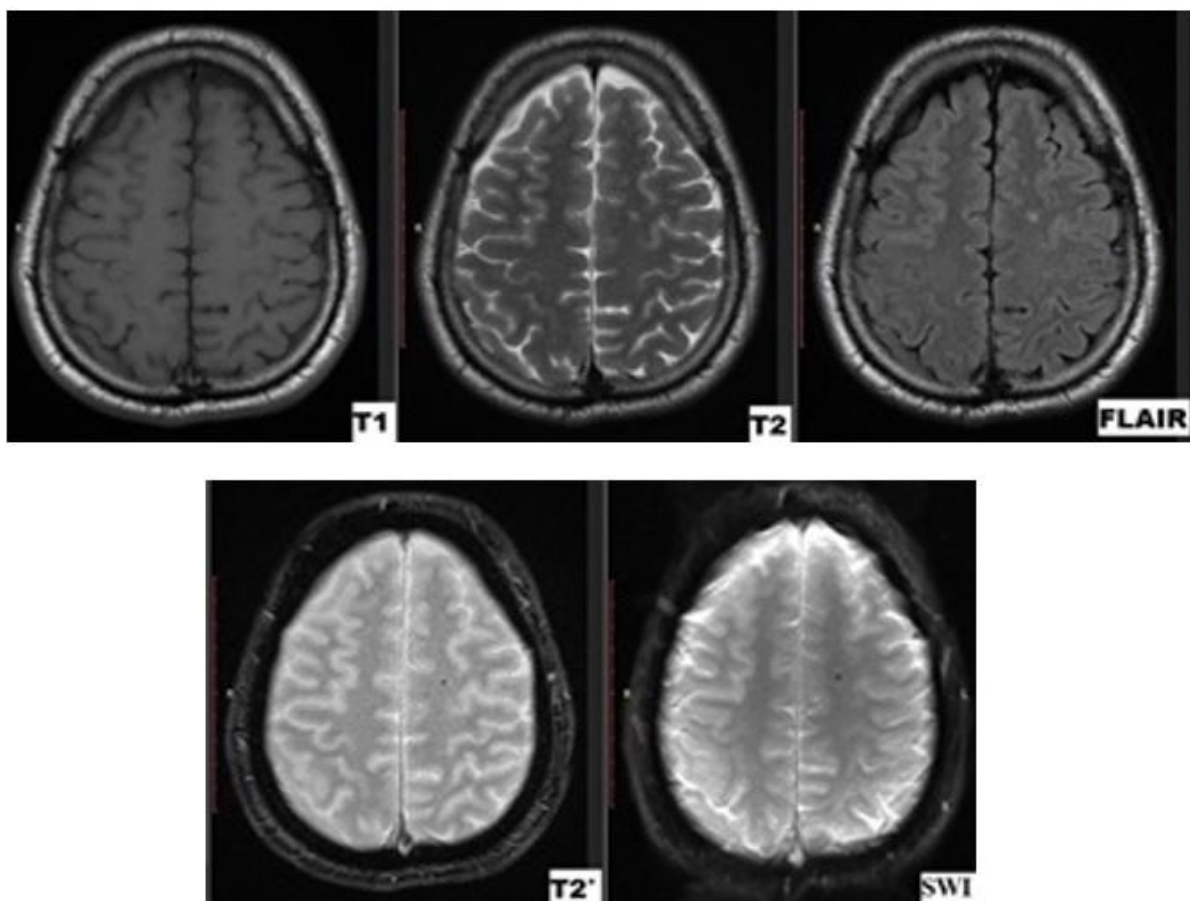
Tabela 3.1. Korišćene sekvence MRI pregleda glave kod povređenih sa blagim TOM (TE- time echo, TR-time repetition, FOV-field of view)

T2W FSE u sagitalnoj ravni (TR/TE=3680/105.2 ms, FOV=28x28 cm)
T1W FLAIR u sagitalnoj ravni (TR/TE=1645.7/12.7 ms, FOV=28x28 cm)
T2 FRFSE u aksijalnoj ravni (TR/TE=3560/91.7 ms, FOV=27x27 cm)
T2W FLAIR u aksijalnoj ravni (TR/TE=8802/140.8 ms, FOV=27x27 cm)
T2W FRFSE u koronarnoj ravni (TR/TE=4600/83.1 ms, FOV=27x27 cm)

DWI u aksijalnoj ravni (TR/TE=9000/100 ms, FOV=27x27 cm)
T2* GRE u aksijalnoj ravni (TR/TE=740/20 ms, FOV=27x27 cm)
T1W SE u aksijalnoj ravni (TR/TE=560/13 ms, FOV=27x27 cm)
SWI u aksijalnoj ravni (TR/TE=150/10 ms, FOV=27x27 cm)

Debljina sloja je bila 5 mm a razmak između slojeva je 1,5 mm za sve sekvence. U toku pregleda nije aplikovano kontrastno sredstvo. Svi nalazi su pregledani od strane radiologa angažovanog na sprovođenju istraživanja, a nalazi su unošeni u predviđene formulare (prilog 5).

Za procenu postojanja morfoloških lezija u vidu postojanja zona krvarenja i otoka u moždanim strukturama korištene su sekvence koje prikazuju morfologiju (T1W SE, T1W FLAIR, T2W FSE, T2 FRFSE, T2W FLAIR), kao i sekvence posebno osetljive na prisustvo krvi i njenih razgradnih produkata (T2* GRE i SWI) (Slika 3.4).

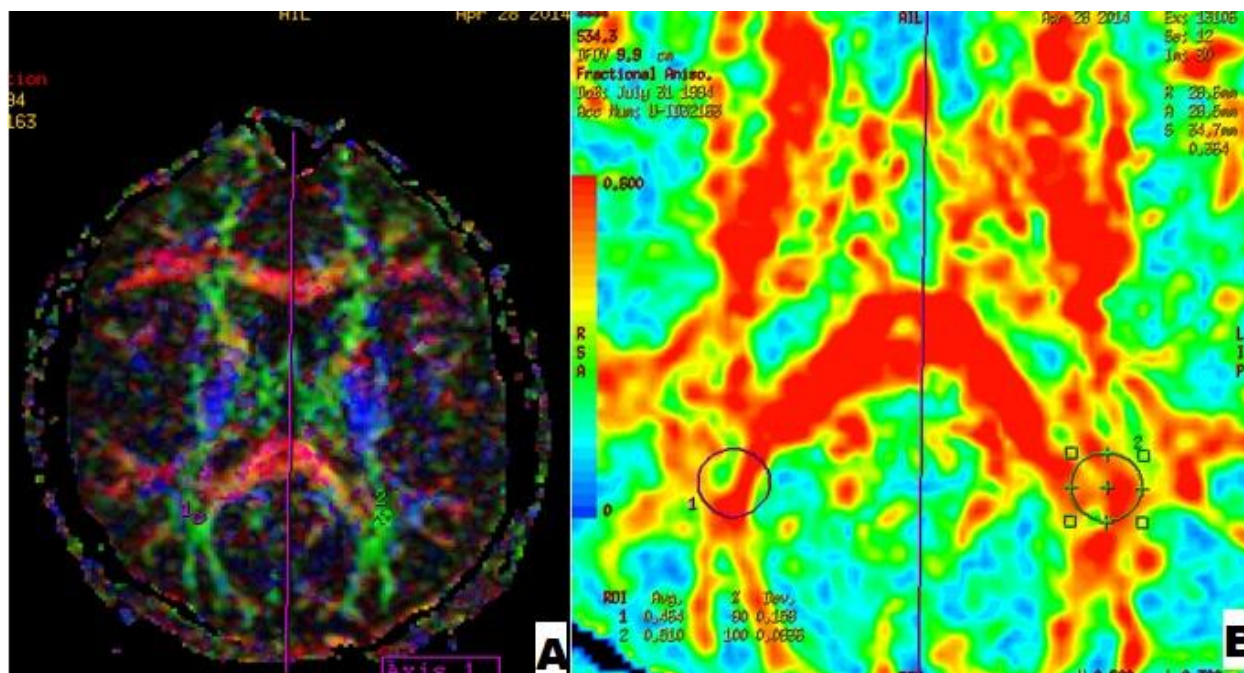


Slika 3.4. Nalaz MRI pregleda glave kod povređenog sa blagim TOM

Za procenu postojanja poremećaja na nivou difuzije molekula vode u beloj masi mozga korištena je DTI sekvenca. Merene su vrednosti frakcione anizotropije (FA) i srednje difuzivnosti (MD) u sledećim regijama:

1. Koleno žuljevitog tela (*genu corporis callosi* - CCg)
2. Stablo žuljevitog tela (*truncus corporis callosi* - CCb)
3. Zavijutak žuljevitog tela (*splenium corporis callosi* - CCs)
4. Zadnji krak unutrašnje čaure obe hemisfere velikog mozga (*crus posterius capsulae internae* – PPD i PPI)

Vrednosti FA i MD merene su pomoću originalnog softverskog paketa na radnoj stanici aparata tehnikom postavljanja ROI (region of interest) na prethodno navedenim anatomskim lokalizacijama (Slika 3.5).



Slika 3.5. Nalaz pregleda magnetnom rezonancom – DTI sekvenca (A – kolorno kodirana mapa, B – mapa frakcione anizotropije)

3.4.2. Neuropsihološko ispitivanje

Mesec dana po otpustu povređeni su pregledani u polikliničkoj ambulanti od strane ispitivača kada je načinjena i inicijalna neuropsihološka eksploracija od strane psihologa, a 6-9 meseci nakon prvog testiranja je sprovedeno kontrolno neuropsihološko testiranje standardizovanim baterijama testova.

Tabela 3.2. Testovi koji su primrnjri u okviru neuropsihološke testovne baterije:

Mala skala za brzu procenu mentalnog statusa – Mini Mental State Examination (58)
Test pravljenja traga forma A i B – Trail making Test (TMT A i B) (61)(62)
Test verbalne fluentnosti (fonemske i kategorijalne) (63)(64)
Rejov test auditivnog pamćenja – Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (65)
Rejova kompleksna figura – Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF) (23,24)(65)(66)
Viskonsin test sortiranja karata - Wisconsin Card Sorting Test (WSCT) (67)
Revidirana Vekslerova skale pamćenja - Wechsler Memory Scale - Revised (WMS-R) - Suptestovi mentalna kontrola, verbalni raspon i vizuelni raspon (68)
Upitnik za procenu kvaliteta života – SF 36 (69)
Bekova skala za procenu depresivnosti – BDI II (70)

Neuropsihološkom testovnom baterijom su procenjivani različiti aspekti kognitivnog statusa:

1. **Pažnja i koncentracija** -test pravljenja traga forma A i B – Trail Making Test (TMT A i B), Subtestovi mentalna kontrola, verbalni raspon, vizuelni raspon iz revidirane Vekslerove skale pamćenja - Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R), Mala skala za brzu procenu mentalnog statusa – Mini Mental State Examination.
2. **Mnestičke funkcije** - verbalni i vizuelni modalitet, neposredno upamćivanje i odloženo prisećanje: Rejov test auditivnog pamćenja – Rey Auditory Verbal Learning Test

(RAVLT), Rejova kompleksna figura – Rey-Osterrieth Complex Figure Test, Mala skala za brzu procenu mentalnog statusa – Mini Mental State Examination.

3. **Egzekutivne funkcije** -misaono planiranje, konceptualno uobličavanje, simultano konceptualno praćenje, fonemska fluentnost, mentalna fleksibilnost: Viskonsin test sortiranja karata - Wisconsin Card Sorting Test, Test pravljenja traga forma B, Mala skala za brzu procenu mentalnog statusa – Mini Mental State Examination.
4. **Govorno-jezičke funkcije** - verbalna fluentnost: Test verbalne fluentnosti (fonemske i kategorijalne), Mala skala za brzu procenu mentalnog statusa – Mini Mental State Examination.
5. **Vizuospacijalne i vizuokonstruktivne sposobnosti**-Rejova kompleksna figura – Rey-Osterrieth Complex Figure, Mala skala za brzu procenu mentalnog statusa – Mini Mental State Examination.

Kvalitet života je procenjivan opštim upitnikom o kvalitetu života SF-36, dok je prisustvo depresivnih obeležja ispitivano Bekovom skalom za procenu depresivnih obeležja – forma II.

Po sprovedenom ispitivanju rezultati su skorovani i unošeni u zajedničku bazu podataka zajedno sa kliničkim i radiološkim podacima.

3.5. Prikupljanje podataka

Podaci su inicijalno prikupljeni i beleženi u posebne formulare dizajnirane za potrebe istraživanja. Za potrebe istraživanja takođe je dizajnirana i baza podataka u koju su podaci iz formulara sukcesivno unošeni. Po kompletiranju ispitivanja u smislu uključivanja novih učesnika kao i njihovog praćenja, podaci iz baze su eksportovani u program za statističku obradu podataka.

3.6. Statistička analiza

Za unos i obradu podataka korišćen je programski paket SPSS 20.0. Za potrebe analize i opisa strukture uzorka po relevantnim varijablama korišćeni su prikazi frekvencija i procenata, kako bi se prikazala zastupljenost određene kategorije ili odgovora. Numerička obeležja obrađena su standardnim procedurama deskriptivne i komparativne statistike za analizu numeričkih

obeležja. U sklopu deskriptivne statistike podaci su predstavljeni u vidu aritmetičke sredine, standardne devijacije, te frekvencija i procenata.

Iako je većina korišćenih neuropsiholoških i radioloških mera zadovoljavala kriterijum kontinuirane (numeričke) varijable, ograničena veličina uzorka je dozvolila korišćenje neparametrijskih metoda. U okviru metoda komparativne statistike, za razlike dva nezavisna uzorka korišćen je Mann -Whitneyev U-test, a za razlike dva zavisna uzorka (razlika između 1. i 2. merenja) Wilcoxonov test ekvivalentnih parova. Prilikom utvrđivanja korelacije između varijabli od interesa korišćeni su Spirmanova rang korelacija i Pirsonov koeficijent korelacije, u zavisnosti od nivoa merenja varijabli. U primenjenim testovima granične vrednosti verovatnoće rizika su na nivou značajnosti od 95% ($p < 0.05$) (razlika statističkih parametara značajna) i 99% ($p < 0.01$) (razlika statističkih parametara visoko značajna).

Početni skup varijabli činili su odgovori ispitanika na stavke SF36 i stavke upitnika BDI. Sve varijable su operacionalno definisane kao sumacioni skorovi na skalama svakog od upitnika. Svođenje na sumacione skorove rađeno je prema ključu koji su ponudili autori upitnika. Tako su skale Upitnika za ispitivanje kvaliteta života (SF36) operacionalno definisane kao sumacioni skorovi na 8 supskala:

1. Fizičko funkcionisanje
2. Ograničenje usled fizičkog zdravlja
3. Ograničenje usled emocionalnih problema
4. Energija/Umor
5. Emocionalno blagostanje
6. Socijalno funkcionisanje
7. Bol
8. Opšte zdravlje

Bekova skala za procenu depresivnosti (BDI) predstavlja jednodimenzionalnu skalu, a ukupni skor se izračunava jednostavnim sabiranjem svih odgovora dobijenih na 21-oj tvrdnji, pri čemu viši ukupni skor ukazuje na izraženiju depresivnost.

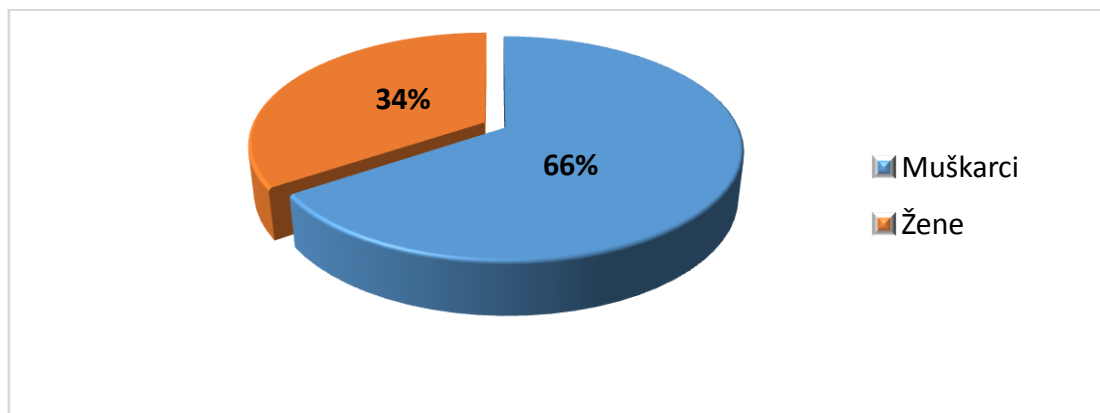
U slučaju skala upitnika zadovoljstva životom (SF36) povišeni skorovi ukazuju na odsustvo određenih smetnji i ograničenja, tj. upućuju na bolje funkcionisanje.

4. Rezultati

4.1. Demografski podaci

4.1.1. Polna struktura

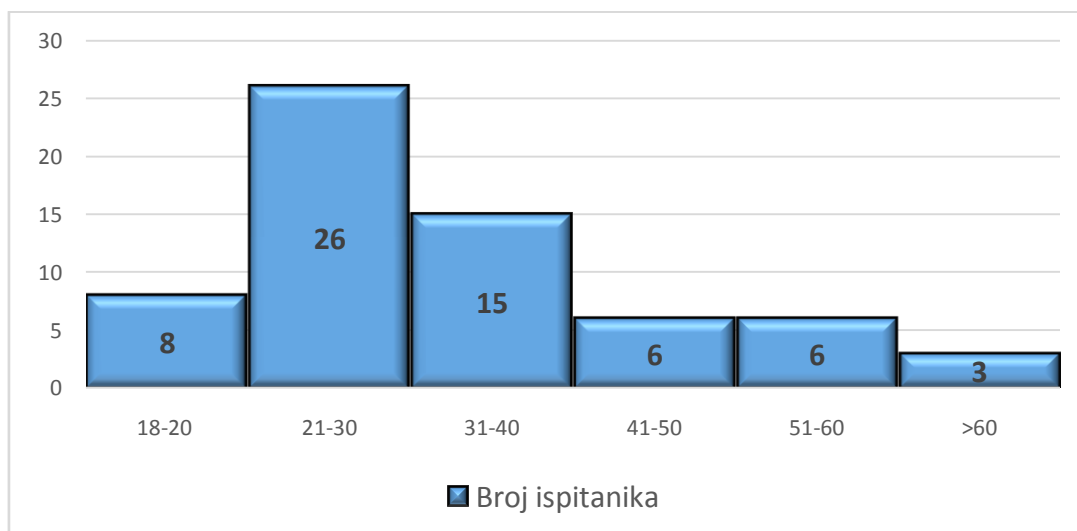
Ukupan broj ispitanika u studiji je bio 64, od toga su 42 ispitanika bila muškog pola, a 22 ispitanika ženskog pola (grafikon 4.1).



Grafikon 4.1. Polna struktura

4.1.2. Starosna struktura

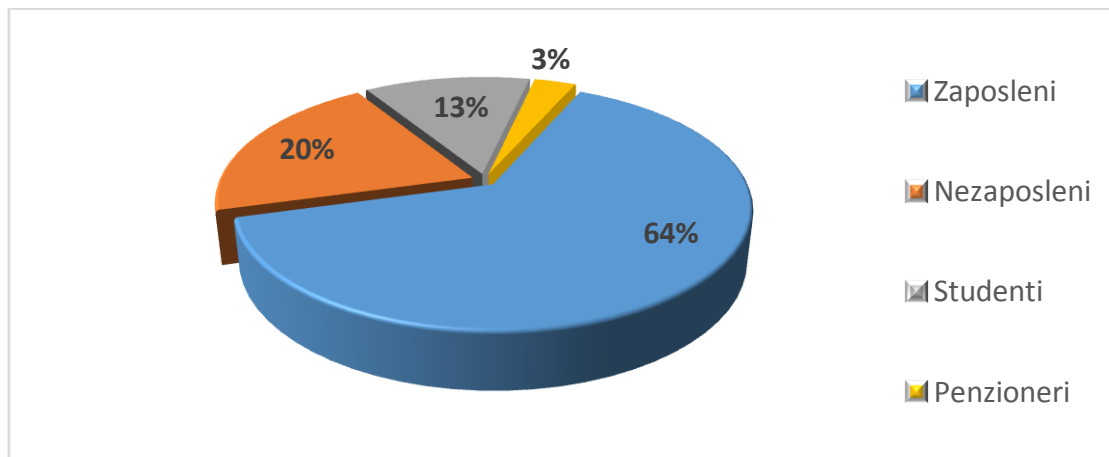
Ispitanici su bili starosti od 18 – 64 godine (prosečna starost je bila 32,7 godina, standardna devijacija 13,03). Starosna struktura ispitanika je prikazana na grafikonu broj 4.2.



Grafikon 4.2. Starosna struktura ispitanika

4.1.3. Radni status

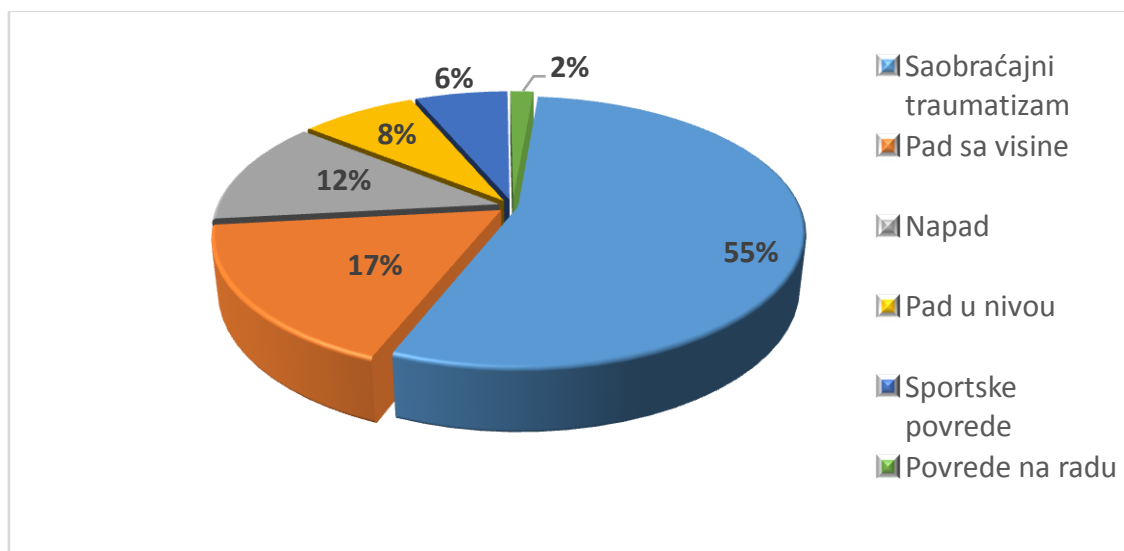
Radni status ispitanika prikazan je na grafikonu 4.3. Od ukupnog broja ispitanika, 64% je bilo u radnom odnosu (41 ispitanik). Osam ispitanika je povređeno na radnom mestu, dok su ostali povređeni u toku slobodnog vremena.



Grafikon 4.3. Radni status ispitanika

4.1.4. Mehanizam povređivanja

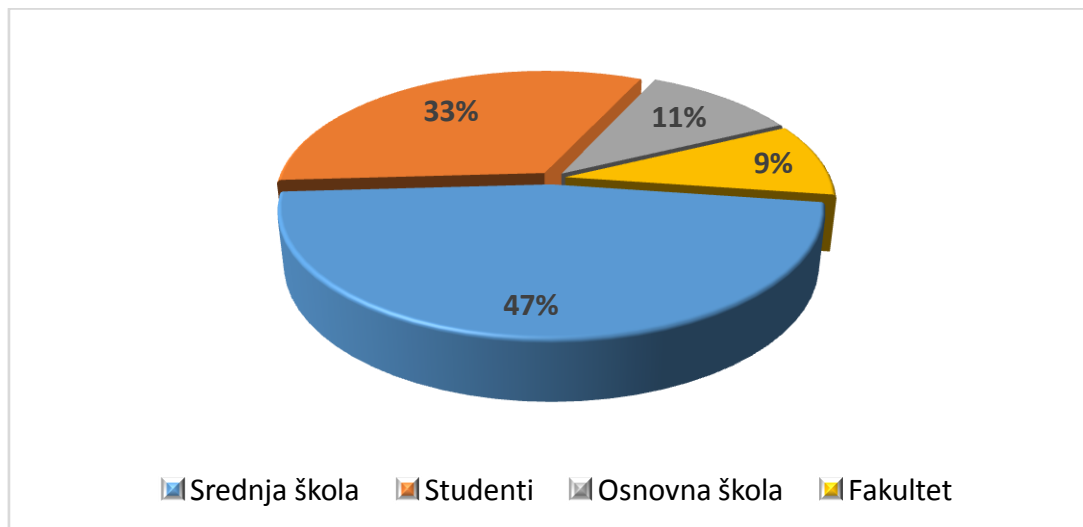
U odnosu na mehanizam nastanka povreda, ispitanike smo podelili u sledeće kategorije: saobraćajni traumatizam, pad sa visine, pad u nivou, napad drugog lica, sportske povrede i povrede na radu. Distribuciju povređenih prema navedenim kategorijama prikazuje grafikon 4.4.



Grafikon 4.4. Mehanizam nastanka povreda

4.1.5. Obrazovanje

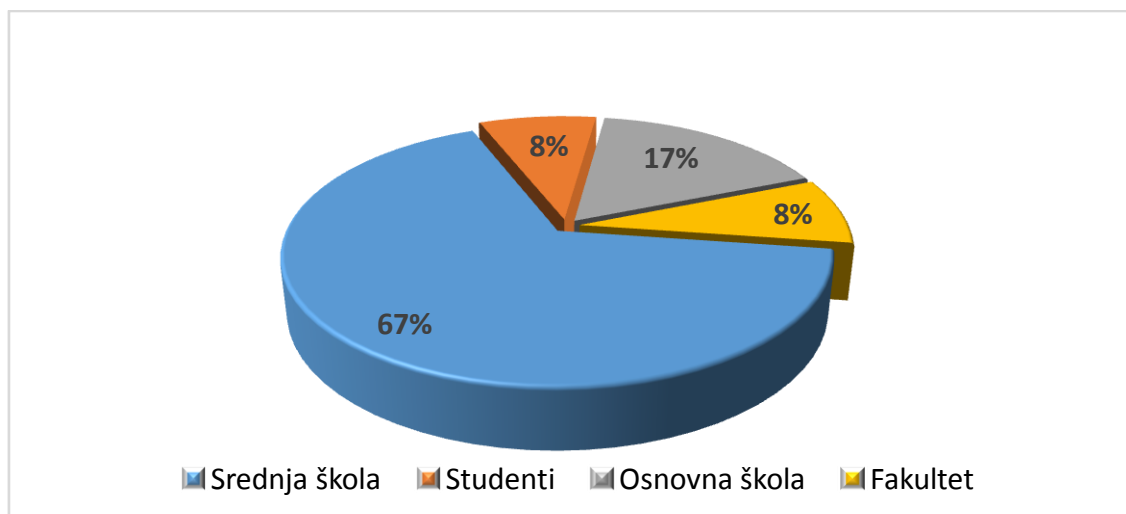
Svi povređeni su imali završen neki od nivoa formalnog obrazovanja. Na grafikonu 4.5 je prikazan procentualni odnos povređenih sa završenom osnovnom školom, srednjom školom, studenata i fakultetski obrazovanih osoba.



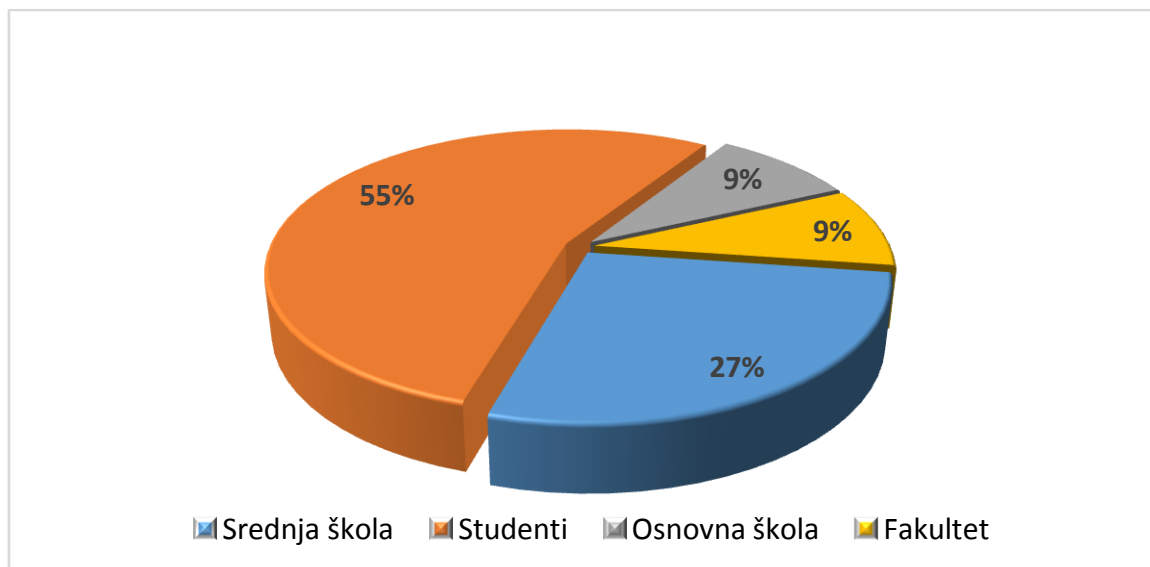
Grafikon 4.5. Procentualna zastupljenost različitih nivoa obrazovanja u ispitivanoj grupi

4.1.6. Zastupljenost pojedinih nivoa formalnog obrazovanja u odnosu na klinički status izražen GCS skorom

U cilju pouzdanije interpretacije rezultata neuropsihološkog testiranja načinili smo analizu distribucije nivoa formalnog obrazovanja u odnosu na vrednost GCS skora i dužine trajanja amnezije.

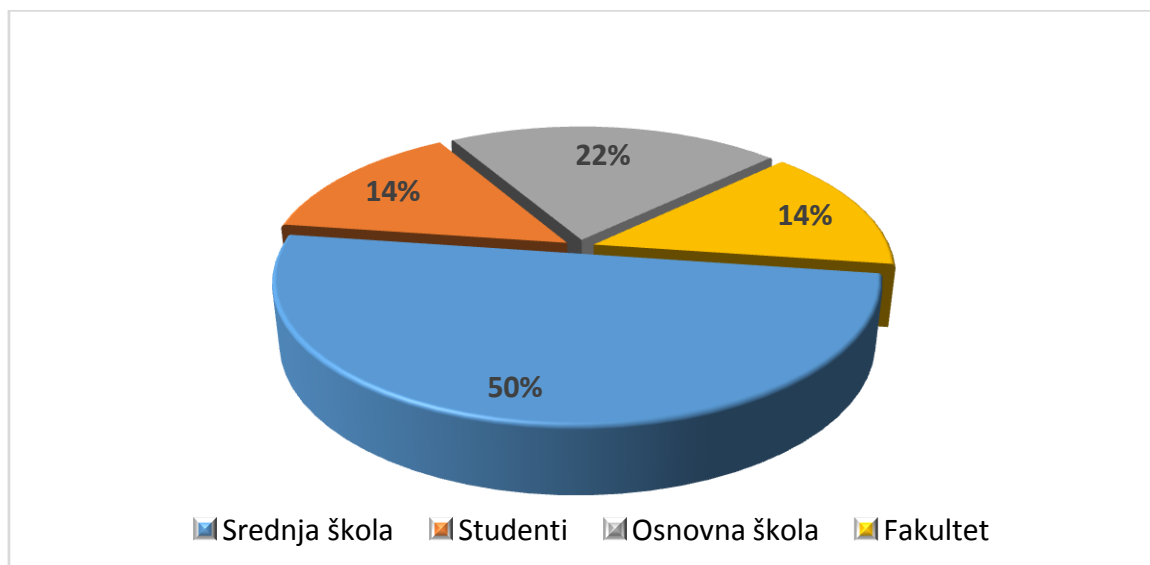


Grafikon 4.6. Nivo završenog formalnog obrazovanja kod povređenih sa GCS skorom 15

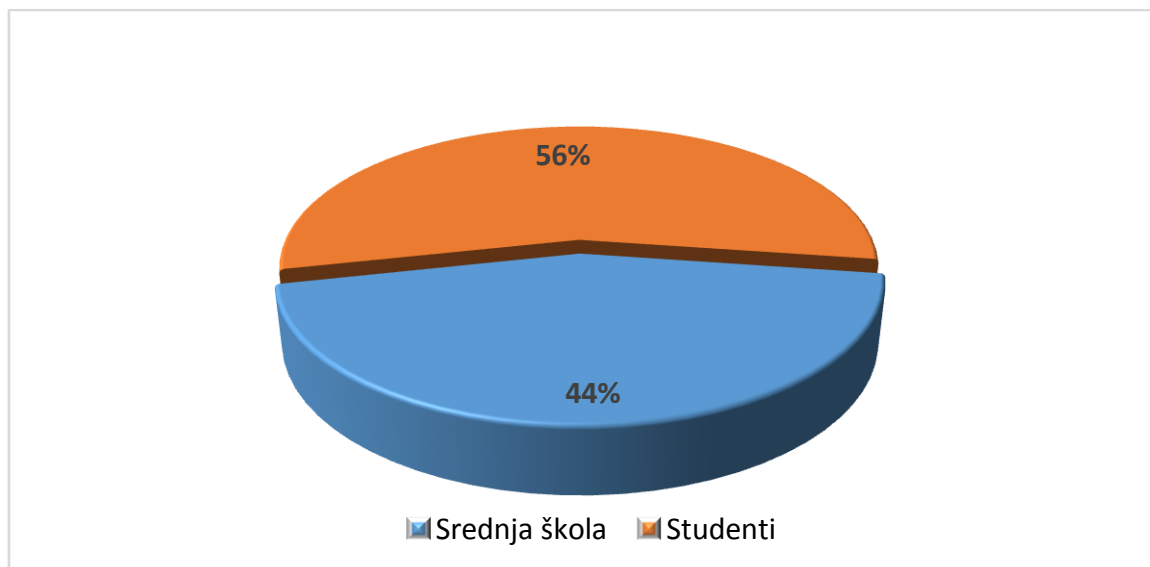


Grafikon 4.7. Nivo završenog formalnog obrazovanja kod povređenih sa GCS skorom 13 i 14

4.1.7. Zastupljenost pojedinih nivoa formalnog obrazovanja u odnosu na trajanje amnezije



Grafikon 4.8. Nivo završenog formalnog obrazovanja kod povređenih sa trajanjem amnezije do 30 minuta

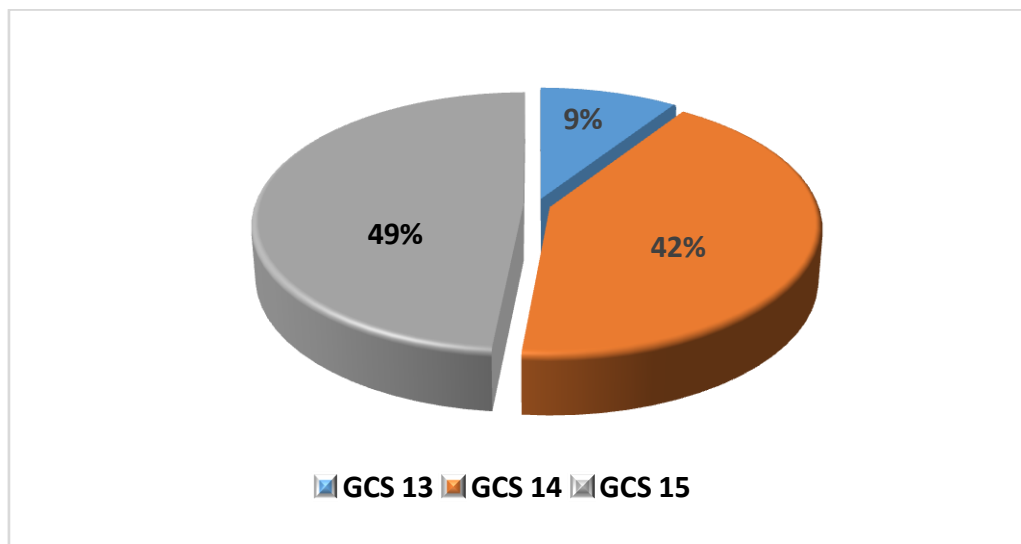


Grafikon 4.9. Nivo završenog formalnog obrazovanja kod povređenih sa trajanjem amnezije dužim od 30 minuta

4.2. Rezultati kliničkog pregleda

4.2.1. GCS skor

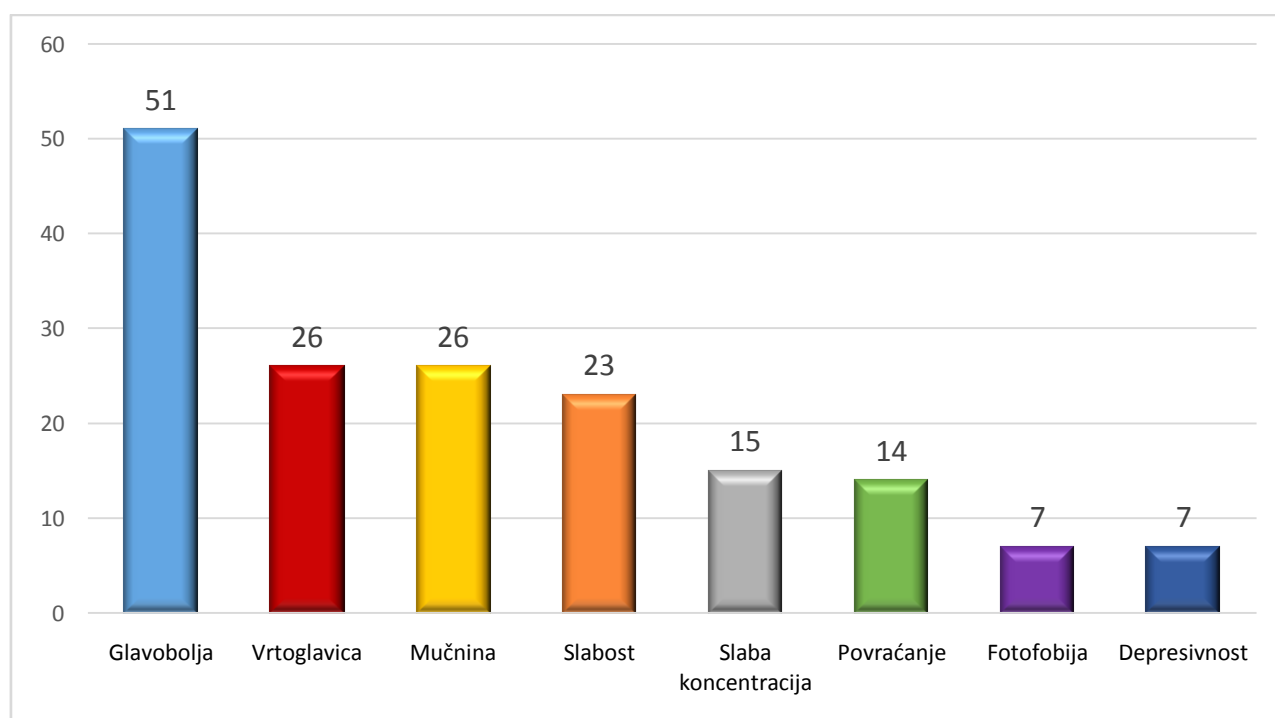
Prema definiciji blagog TOM, ispitanici su imali vrednosti GCS skora od 13 – 15. Srednja vrednost je bila 14,39. Vrednosti GCS skora u ispitivanom uzorku su prikazane na grafikonu 4.10.



Grafikon 4.10. GCS skor

4.2.2. Simptomi i znaci

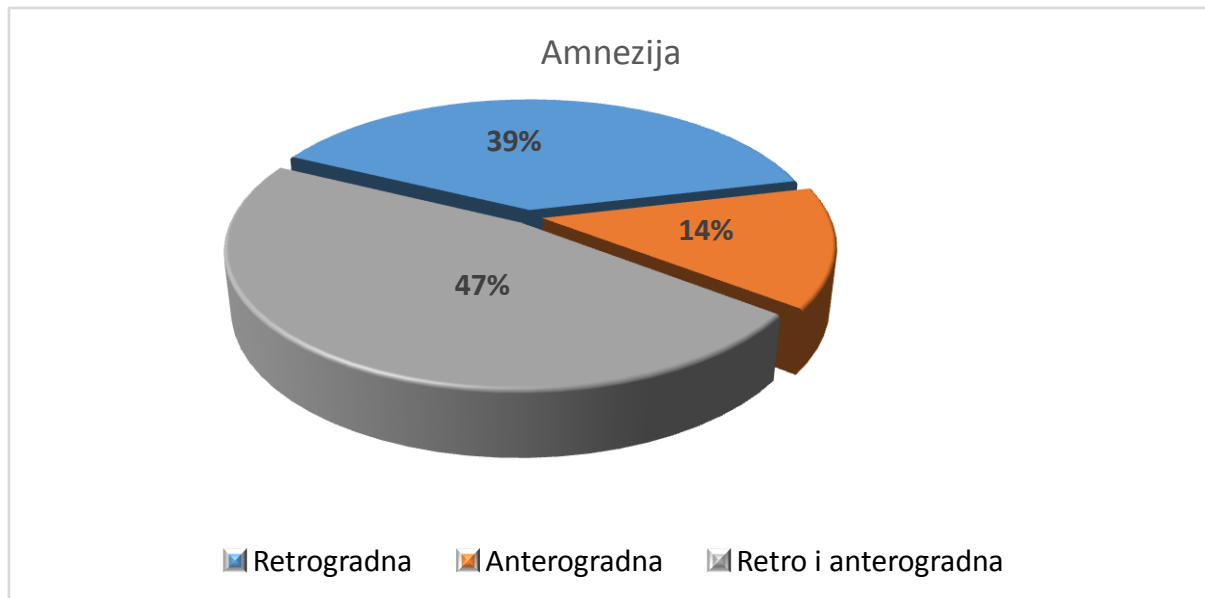
Najfrekventnije tegobe koje su registrovane kod ispitanika pri prijemu u zdravstvenu ustanovu, u našem uzorku, su prikazane na grafikonu 4.11. Svi pacijenti su imali bar jednu od dole navedenih tegoba u kombinaciji sa amnezijom. Prosečna dužina hospitalizacije je bila 48 časova. Pri otpustu sa klinike 36% ispitanika nije imalo tegobe, dok su ostali, nakon primenjene simptomatske terapije imali manji broj tegoba smanjenog intenziteta. 81% ispitanika je pored blagog TOM imalo i neke udružene povrede čija priroda i težina nije uticala na neurološki i kognitivni status ispitanika.



Grafikon 4.11. Najfrekventnije tegobe u ispitivanoj grupi

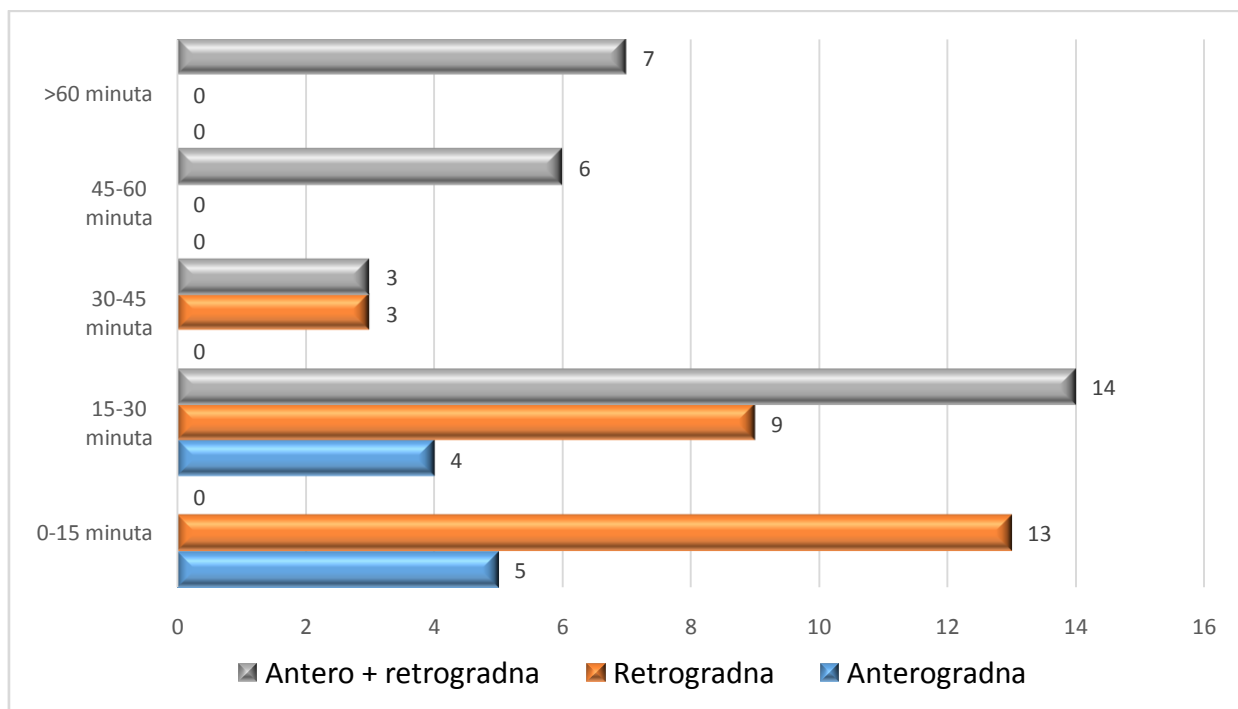
4.2.3. Amnezija

Svi ispitanici imali su amneziju za period oko trenutka povređivanja, retrogradnu, anterogradnu ili i retro i anterogradnu (Grafikon 4.12).



Grafikon 4.12. Zastupljenost nekog od vidova amnezije

Prosečna dužina trajanja amnezije je iznosila je 35 minuta. Dužina trajanja amnezije prema vremenskim intervalima za sve ispitanike prikazana je na grafikonu 4.13.



Grafikon 4.13. Dužina trajanja amnezije

4.3. Nalazi MRI

4.3.1. Prisustvo traumatskih oštećenja mozga na MRI pregledu – komplikovano blago TOM

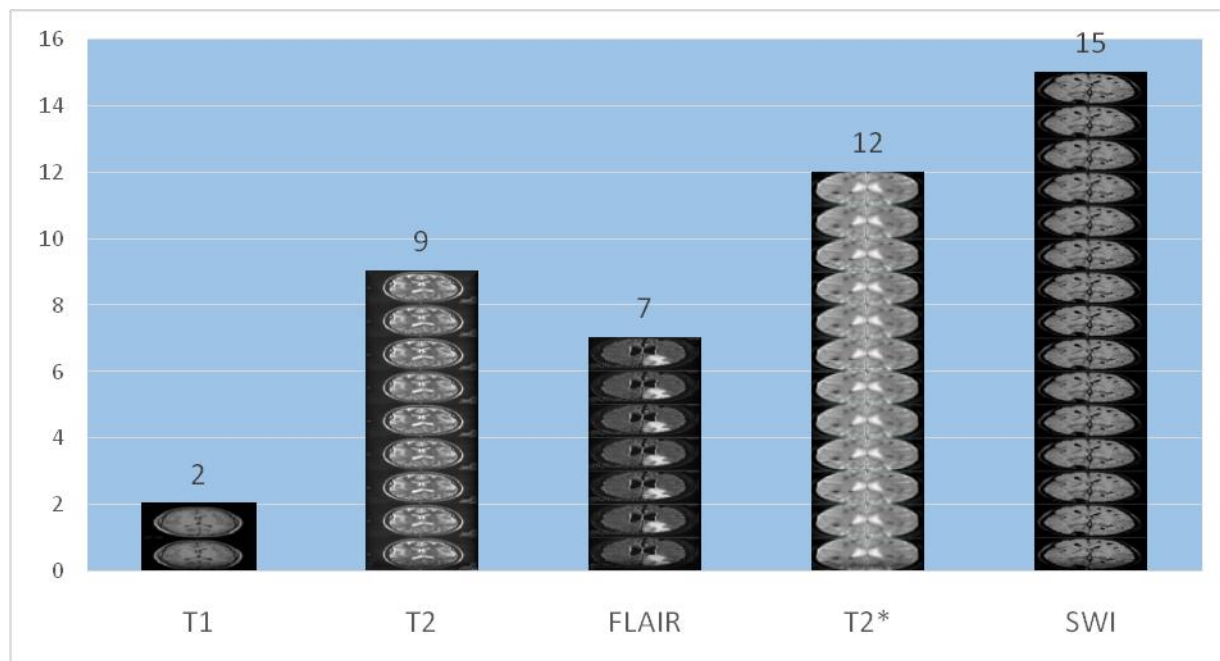
Kod svih ispitanika je prilikom prijema u zdravstvenu ustanovu načinjen CT pregled endokranijuma i na njemu nisu uočena postojanja intrakranijalnih traumatskih lezija. Kod 37 ispitanika (58%) je načinjen pregled endokranijuma magnetnom rezonancom. Pozitivan nalaz u smislu postojanja traumom izazvanih oštećenja moždanog parenhima pronađen je kod 17 ispitanika (46%) – grafikon 4.14.



Grafikon 4.14. *Nalaz pregleda endokranijuma magnetnom rezonancom*

4.3.2. Senzitivnost različitih sekvenci MRI u detekciji blagog TOM

Sekvence koje smo koristili za pregled endokranijuma magnetnom rezonancom su pokazale različitu osetljivost za detekciju traumatskih lezija. Broj pacijenata kojima su detektovane lezije određenim sekvencama prikazan je na grafikonu 4.15.



Grafikon 4.15. Broj pacijenata sa detektovanim traumatskim lezijama prema upotrebljenoj sekvenci MRI pregleda

4.3.3. Parametri difuzije

Na predefinisanim mestima su mereni parametri koji govore o osobinama difuzije molekula vode u nervnom tkivu. Tabela 4.1 prikazuje srednje vrednosti i standardne devijacije frakcione anizotropije i srednje difuzivnosti kao i njihove najmanje i najveće vrednosti.

Tabela 4.1. Parametri difuzije

	MD CCg	MD CCb	MD CCs	MD PPd	MD PPI	FA CCg	FA CCb	FA CCs	FA PPd	FA PPI
Mean	8,11	7,62	7,44	6,47	6,56	0,63	0,70	0,70	0,61	0,61
SD	1,62	1,97	1,25	0,65	0,63	0,07	0,09	0,08	0,07	0,06
Min	5,26	5,64	5,64	5,17	5,72	0,484	0,353	0,461	0,442	0,496
Max	11,9	16,9	10,9	8,02	8,63	0,803	0,858	0,818	0,777	0,716

Statističkom analizom nije pronađena značajna razlika u između izmerenih vrednosti FA i MD na navedenim mestima niti na istim mestima u grupama povređenih koje smo kreirali prema radiološkim i kliničkim parametrima.

4.4. Rezultati neuropsihološkog ispitivanja

4.4.1. Ispitivanje kognitivnog statusa

Primenom standardizovanih neuropsiholoških testova mesec dana i 6-9 meseci nakon povređivanja ispitivani su različiti aspekti kognitivnog statusa.

Tabela 4.2. Rezultati ispitivanja kognitivnog statusa izraženi kroz postignuće na različitim varijablama na testu (test/retest)

	Grupa	\bar{x}	SD
MMSE ukupni skor	Test	28,48	1,57
	Retest	28,38	1,12
TMT-A vreme	Test	29,00	7,61
	Retest	26,14	7,12
TMT-A greške	Test	1,00	0,00
	Retest	1,00	0,00
TMT-B vreme	Test	44,24	13,82
	Retest	43,14	16,29
TMT-B greške	Test	1,40	0,548
	Retest	1,33	0,577
Fonemska fluentnost	Test	32,50	12,25
	Retest	34,48	11,58
Kategorijalna fluentnost	Test	23,65	6,63
	Retest	23,24	6,68
RAVLT ukupni skor	Test	56,95	9,86
	Retest	52,00	16,11
RAVLT B	Test	8,05	2,76
	Retest	7,52	2,94
RAVLT A6	Test	11,48	2,84
	Retest	12,67	2,11
RAVLT A7	Test	12,00	2,66
	Retest	12,43	2,44
RAVLT A5-A6	Test	-1,90	2,43
	Retest	0,95	10,16
RAVLT rekognicija A	Test	13,00	2,25
	Retest	14,10	1,45

	Grupa	\bar{x}	SD
RAVLT rekognicija B	<i>Test</i>	10,70	2,43
	<i>Retest</i>	10,35	2,62
ŠIFRA TEST	<i>Test</i>	59,16	11,62
	<i>Retest</i>	56,28	12,93
Mentalna kontrola	<i>Test</i>	11,76	3,31
	<i>Retest</i>	12,42	3,01
Raspon brojeva unapred	<i>Test</i>	6,81	0,81
	<i>Retest</i>	6,89	0,96
Raspon brojeva unazad	<i>Test</i>	5,24	1,04
	<i>Retest</i>	5,28	1,02
Vizuelni raspon unapred	<i>Test</i>	5,90	0,94
	<i>Retest</i>	5,95	0,85
Vizuelni raspon unazad	<i>Test</i>	5,19	0,81
	<i>Retest</i>	5,32	0,82
Indeks pažnje i koncentracije	<i>Test</i>	98,76	17,00
	<i>Retest</i>	101,44	12,12
ROCF kopija	<i>Test</i>	34,05	2,52
	<i>Retest</i>	34,67	1,91
ROCF 3 min	<i>Test</i>	23,50	5,57
	<i>Retest</i>	25,17	5,99
ROCF 45 min	<i>Test</i>	23,69	6,23
	<i>Retest</i>	24,48	5,69
WCST broj kategorija	<i>Test</i>	5,55	0,99
	<i>Retest</i>	5,62	0,97
WCST tačni odgovori	<i>Test</i>	70,95	9,94
	<i>Retest</i>	67,67	7,23
WCST netačni odgovori	<i>Test</i>	23,15	16,94
	<i>Retest</i>	17,29	13,53
WCST NOS*	<i>Test</i>	0,65	1,424
	<i>Retest</i>	0,76	1,81
WCST perseverativni odgovori	<i>Test</i>	15,10	11,46
	<i>Retest</i>	9,48	7,37
WCST perseverativne greške	<i>Test</i>	13,25	10,20
	<i>Retest</i>	8,71	6,34
WCST nepersevarativne greške	<i>Test</i>	9,90	6,71
	<i>Retest</i>	8,57	8,20
WCST %OKN*	<i>Test</i>	69,69	14,76
	<i>Retest</i>	76,07	12,27
WCST PPK*	<i>Test</i>	12,30	3,39
	<i>Retest</i>	14,05	7,69

* **WCST NOS**- neuspeh u održanju skupa/seta, **WCST %OKN**- procenat odgovora konceptualnog nivoa, **WCST PPK**- broj pokušaja do uspostavljanja prve kategorije

4.4.2. Ispitivanje kvaliteta života i prisustva depresivnih obeležja

Kvalitet života je procenjivan opštim upitnikom o kvalitetu života SF-36, dok je prisustvo depresivnih obeležja ispitivano Bekovom skalom za procenu depresivnih obeležja – forma II.

Tabela 4.3. Rezultati ispitivanja kvaliteta života i prisustva depresivnih obeležja (test/retest)

	Grupa	\bar{x}	SD
BDI skor	<i>Test</i>	5,24	6,89
	<i>Retest</i>	6,71	8,50
SF-Fizičko funkcionisanje	<i>Test</i>	926,32	101,88
	<i>Retest</i>	907,14	167,54
SF-Ograničenja uloge usled fizičkog zdravlja	<i>Test</i>	227,58	160,94
	<i>Retest</i>	323,81	130,01
SF-Ograničenja uloge usled emocionalnih problema	<i>Test</i>	160,26	131,74
	<i>Retest</i>	224,24	103,48
SF-Energija/ umor	<i>Test</i>	263,16	82,80
	<i>Retest</i>	268,57	86,62
SF-Emocionalno blagostanje	<i>Test</i>	361,05	103,38
	<i>Retest</i>	367,62	88,20
SF-Socijalno funkcionisanje	<i>Test</i>	155,26	51,08
	<i>Retest</i>	165,48	41,44
SF-Bol	<i>Test</i>	136,75	54,54
	<i>Retest</i>	162,86	42,30
SF-Opšte zdravstveno stanje	<i>Test</i>	391,25	80,82
	<i>Retest</i>	377,50	97,97

4.4.3. Ispitivanje razlike u kognitivnim merama povređenih mesec dana nakon povređivanja i 6-9 meseci nakon povređivanja

U cilju ispitivanja značajnosti razlike u prosečnom postignuću na kognitivnim testovima u prvih par nedelja nakon povređivanja (test) i nakon 6-9 meseci od povređivanja (II testiranje), korišćen je Viloksonov test sume rangova.

Tabela 4.4. Razlike na kognitivnim varijablama povređenih merenih u dve vremenske jedinice - mesec dana nakon povređivanja i nakon 6-9 meseci od povređivanja

		Prosečan rang	Md	Z	p-nivo
MMSE ukupni skor	Test	9,10	29,0	-,164	,870
	Retest	11,00	28,0		
TMT-A vreme	Test	9,92	30,0	-,887	,375
	Retest	15,08	29,0		
TMT-A greške	Test	0,00	1,0	-	-
	Retest	0,00	0,0		
TMT-B vreme	Test	14,10	47,0	-,257	,797
	Retest	11,36	44,0		
TMT-B greške	Test	0,00	1,0	-	-
	Retest	0,00	1,0		
Fonemska fluentnost	Test	14,39	30,0	-1,936	,049
	Retest	8,28	35,0		
Kategorijalna fluentnost	Test	11,69	23,0	-1,074	,283
	Retest	11,39	22,0		
RAVLT ukupni skor	Test	11,35	58,0	-,289	,772
	Retest	12,85	56,0		
RAVLT A1	Test	12,84	7,0	-1,601	,109
	Retest	11,81	7,0		
RAVLT A2	Test	12,50	9,0	-,771	,441
	Retest	10,30	10,0		
RAVLT A3	Test	10,80	13,0	-,996	,319
	Retest	7,88	13,0		
RAVLT A4	Test	10,50	14,0	-,262	,794
	Retest	7,30	13,0		
RAVLT A5	Test	7,94	14,0	-,699	,485
	Retest	6,92	14,0		
RAVLT B1	Test	10,06	7,0	-1,186	,235
	Retest	12,50	7,0		
RAVLT A6	Test	12,64	11,0	-1,651	,099
	Retest	9,50	13,0		
RAVLT A7	Test	12,77	12,0	-,876	,381
	Retest	9,05	13,0		
RAVLT A5-A6	Test	12,47	-2,0	-1,787	,074
	Retest	12,57	-1,0		
RAVLT rekognicija A	Test	10,23	14,0	-1,726	,084
	Retest	6,75	14,5		
RAVLT rekognicija B	Test	8,56	10,0	-,389	,698
	Retest	9,39	11,0		

		Prosečan rang	Md	Z	p-nivo
ŠIFRA TEST	Test	9,61	57,0	-,343	,731
	Retest	10,35	53,5		
Mentalna kontrola	Test	10,30	12,0	-,766	,443
	Retest	8,50	13,0		
Raspon brojeva unapred	Test	7,83	7,0	-,646	,518
	Retest	8,25	7,0		
Raspon brojeva unazad	Test	7,83	5,0	-,766	,444
	Retest	8,11	5,0		
Vizuelni raspon unapred	Test	10,00	6,0	,000	1,00
	Retest	6,67	6,0		
Vizuelni raspon unazad	Test	6,86	5,0	-,775	,439
	Retest	6,00	6,0		
Indeks pažnje i koncentracije	Test	12,78	99,5	-,374	,709
	Retest	8,64	103,5		
ROCF kopija	Test	8,90	35,0	-1,662	,097
	Retest	6,20	35,0		
ROCF 3 min	Test	12,12	23,5	-1,009	,313
	Retest	10,61	24,5		
ROCF 45 min	Test	13,63	22,75	-,386	,699
	Retest	11,38	24,50		
WCST broj kategorija	Test	1,75	6,0	-,552	,581
	Retest	3,25	6,0		
WCST tačni odgovori	Test	11,78	66,5	-,976	,329
	Retest	12,14	64,0		
WCST netačni odgovori	Test	13,14	17,5	-1,121	,262
	Retest	10,73	11,0		
WCST NOS*	Test	4,60	0,0	-,710	,478
	Retest	4,33	0,0		
WCST perseverativni odgovori	Test	9,92	12,0	-1,956	,048
	Retest	11,43	6,0		
WCST perseverativne greške	Test	12,40	8,50	-1,865	,062
	Retest	10,56	6,0		
WCST neperseverativne greške	Test	15,14	8,0	-,671	,502
	Retest	9,80	5,0		
WCST %OKN*	Test	11,69	72,0	-1,491	,136
	Retest	12,71	82,0		
WCST PPK*	Test	9,90	11,0	-,189	,850
	Retest	6,17	11,0		

* WCST NOS- neuspeh u održanju skupa/seta, WCST %OKN- procenat odgovora konceptualnog nivoa, WCST PPK- broj pokušaja do uspostavljanja prve kategorije

Rezultati dobijeni primenom Vilkoksonovog testa sume rangova ukazuju da za gotovo sve kognitivne mere nije utvrđena statistički značajna razlika između prvog i drugog testiranja. Izuzetak čine skor na Fonemskoj fluentnosti ($Z=-1,936$, $p=0,053$), i broj perseverativnih odgovora na Viskonsin testu sortiranja karata ($Z=-1,956$, $p=0,048$). Pregledom tabele 4.4 može se uočiti porast postignuća na skoru Fonemske fluentnosti ($Md=35$) kod drugog testiranja u odnosu na prvo testiranje ($Md=30$). Takođe, kada je u pitanju broj perseverativnih odgovora na Viskonsin testu sortiranja karata dobijeni rezultati ukazuju da dolazi do poboljšanja postignuća, tj. da broj perseverativnih odgovora opada od prvog do drugog testiranja ($Md=12$ na prvom testiranju i $Md=6$ na drugom testiranju).

4.4.4. Ispitivanje razlike u kvalitetu života i prisustvu depresivnih obeležja kod povređenih mesec dana nakon povređivanja i 6-9 meseci nakon povređivanja

Tabela 4.5. Razlike u afektivnom statusu i domenima kvaliteta života povređenih merenih u dve vremenske jedinice - mesec dana nakon povređivanja i nakon 6-9 meseci od povređivanja

	Grupa	Prosečan rang	Md	Z	p-nivo
BDI skor	Test	11,64	2,0	-,545	,585
	Retest	9,04	5,0		
SF-Fizičko funkcionisanje	Test	6,21	950,0	-,365	,715
	Retest	6,90	1000,0		
SF-Ograničenja uloge usled fizičkog zdravlja	Test	5,90	300,0	-1,456	,145
	Retest	8,39	400,0		
SF-Ograničenja uloge usled emocionalnih problema	Test	6,25	200,0	-1,290	,197
	Retest	9,17	200,0		
SF-Energija/ umor	Test	9,27	280,0	-,471	,638
	Retest	12,90	280,0		
SF-Emocionalno blagostanje	Test	10,31	380,0	-,844	,398
	Retest	10,63	380,0		
SF-Socijalno funkcionisanje	Test	7,79	175,0	-,315	,752
	Retest	8,19	175,0		
SF-Bol	Test	9,50	135,0	-1,659	,097
	Retest	9,50	175,0		
SF-Opšte zdravstveno stanje	Test	10,17	400,0	-,364	,716
	Retest	7,50	400,0		

Kada je u pitanju afektivni status izražen skorom na skali za procenu depresivnosti (BDI) i svi domeni skale kvaliteta života (SF-36), rezultati dobijeni primenom Vilkoksonovog testa sume rangova ukazuju da za varijable iz ovog domena nije utvrđena statistički značajna razlika u prosečnom postignuću između prvog i drugog testiranja.

4.5. Ispitivanje razlike u kognitivnim merama, kvalitetu života i prisustvu depresivnih obeležja kod različitih grupa povređenih sa blagim TOM

Da bi se utvrdilo da li se na osnovu postojanja MRI detektabilnih traumatskih oštećenja mozga, kliničkog statusa izraženog GCS skorom, dužine trajanja amnezije, kao i mehanizma povređivanja, mogu predvideti kognitivne, emocionalne i bihevioralne posledice verifikovane neuropsihološkim ispitivanjima, primenjene su neparametrijske tehnike ispitivanja razlike Man-Vitnijevevim U-testom. U tabelama koje slede prikazane su vrednosti Man-Vitnijevevog U-testa i nivo značajnosti, kao i prosečni rangovi za svaku grupu povređenih.

4.5.1. Ispitivanje razlike u kognitivnim merama između grupe povređenih sa MRI verifikovanom intrakranijalnom traumatskom lezijom i grupe povređenih bez intrakranijalne traumatske lezije

Tabela 4.6. Razlike između pacijenata sa MRI verifikovanom intrakranijalnom traumatskom lezijom i pacijenata bez traumatske intrakranijalne lezije na kognitivnim merama

	Grupa	Prosečan rang	U	Z	p-nivo
MMSE ukupni skor	<i>Sa lezijom</i>	8,00	27,00	-,905	,366
	<i>Bez lezije</i>	10,13			
TMT-A vreme	<i>Sa lezijom</i>	9,11	35,00	-,097	,923
	<i>Bez lezije</i>	8,88			
TMT-A greške	<i>Sa lezijom</i>	2,00	1,00	,000	1,00
	<i>Bez lezije</i>	2,00			
TMT-B vreme	<i>Sa lezijom</i>	9,67	30,00	-,577	,564
	<i>Bez lezije</i>	8,25			
TMT-B greške	<i>Sa lezijom</i>	3,25	2,50	-,333	,739
	<i>Bez lezije</i>	2,83			
Fonemska fluentnost	<i>Sa lezijom</i>	7,78	25,00	-1,063	,288
	<i>Bez lezije</i>	10,38			
Kategorijalna fluentnost	<i>Sa lezijom</i>	10,11	26,00	-,965	,334
	<i>Bez lezije</i>	7,75			

	Grupa	Prosečan rang	U	Z	p-nivo
RAVLT ukupni skor	<i>Sa lezijom</i>	8,33	30,00	-,579	,563
	<i>Bez lezije</i>	9,75			
RAVLT B	<i>Sa lezijom</i>	9,11	35,00	-,098	,922
	<i>Bez lezije</i>	8,88			
RAVLT A6	<i>Sa lezijom</i>	7,89	26,00	-,969	,333
	<i>Bez lezije</i>	10,25			
RAVLT A7	<i>Sa lezijom</i>	7,44	22,00	-1,360	,174
	<i>Bez lezije</i>	10,75			
RAVLT A5-A6	<i>Sa lezijom</i>	8,39	30,50	-,534	,593
	<i>Bez lezije</i>	9,69			
RAVLT rekognicija A	<i>Sa lezijom</i>	7,22	20,00	-1,268	,205
	<i>Bez lezije</i>	10,14			
RAVLT rekognicija B	<i>Sa lezijom</i>	6,28	11,50	-2,144	,032
	<i>Bez lezije</i>	11,36			
ŠIFRA TEST	<i>Sa lezijom</i>	6,94	19,50	-,985	,324
	<i>Bez lezije</i>	9,21			
Mentalna kontrola	<i>Sa lezijom</i>	8,44	31,00	-,490	,624
	<i>Bez lezije</i>	9,63			
Raspon brojeva unapred	<i>Sa lezijom</i>	8,61	32,50	-,361	,718
	<i>Bez lezije</i>	9,44			
Raspon brojeva unazad	<i>Sa lezijom</i>	7,89	26,00	-1,007	,314
	<i>Bez lezije</i>	10,25			
Vizuelni raspon unapred	<i>Sa lezijom</i>	8,75	30,00	-,221	,825
	<i>Bez lezije</i>	8,25			
Vizuelni raspon unazad	<i>Sa lezijom</i>	9,25	26,00	-,671	,502
	<i>Bez lezije</i>	7,75			
Indeks pažnje i koncentracije	<i>Sa lezijom</i>	8,50	32,00	,000	1,00
	<i>Bez lezije</i>	8,50			
ROCF kopija	<i>Sa lezijom</i>	7,69	25,50	-,704	,482
	<i>Bez lezije</i>	9,31			
ROCF 3 min	<i>Sa lezijom</i>	7,75	26,00	-,633	,526
	<i>Bez lezije</i>	9,25			
ROCF 45 min	<i>Sa lezijom</i>	8,00	28,00	-,420	,674
	<i>Bez lezije</i>	9,00			
WCST broj kategorija	<i>Sa lezijom</i>	7,72	24,50	-1,288	,198
	<i>Bez lezije</i>	9,50			
WCST tačni odgovori	<i>Sa lezijom</i>	9,00	27,00	-,478	,633
	<i>Bez lezije</i>	7,86			
WCST netačni odgovori	<i>Sa lezijom</i>	9,06	26,50	-,530	,596
	<i>Bez lezije</i>	7,79			
WCST NOS*	<i>Sa lezijom</i>	8,22	29,00	-,348	,728
	<i>Bez lezije</i>	8,86			
WCST perseverativni	<i>Sa lezijom</i>	9,39	23,50	-,851	,395

odgovori	<i>Bez lezije</i>	7,36			
	Grupa	Prosečan rang	U	Z	p-nivo
WCST perseverativne greške	<i>Sa lezijom</i>	9,22	25,00	-,693	,488
	<i>Bez lezije</i>	7,57			
WCST neperseverativne greške	<i>Sa lezijom</i>	8,72	29,50	-,214	,831
	<i>Bez lezije</i>	8,21			
WCST %OKN*	<i>Sa lezijom</i>	7,56	23,00	-,901	,368
	<i>Bez lezije</i>	9,71			
WCST PPK*	<i>Sa lezijom</i>	8,89	28,00	-,380	,704
	<i>Bez lezije</i>	8,00			

* **WCST NOS**- neuspeh u održanju skupa/seta, **WCST %OKN**- procenat odgovora konceptualnog nivoa, **WCST PPK**- broj pokušaja do uspostavljanja prve kategorije

Rezultati Man-Vitnijevog U testa pokazuju da se razlike u postignuću na primenjenim kognitivnim merama verifikovanim neuropsihološkim testovima, između grupe pacijenata sa intrakranijalnom traumatskom lezijom i grupe pacijenata bez traumatske intrakranijalne lezije, statistički značajno ne razlikuju, izuzev na jednoj kognitivnoj meri. Značajne razlike između ispitivanih grupa registrovane jedino na rekogniciji liste B Rejovog testa verbalnog učenja ($p < 0,032$), pri čemu ispitanici iz grupe sa intrakranijalnom traumatskom lezijom ostvaruju lošije postignuće (prosečni rang=6,28), u odnosu na grupu ispitanika bez intrakranijalne traumatske lezije (prosečni rang=11,36).

4.5.2 Ispitivanje razlike u kvalitetu života i prisustvu depresivnih obeležja između grupe povređenih sa intrakranijalnom traumatskom lezijom i grupe povređenih bez intrakranijalne traumatske lezije

Tabela 4.7. Razlike između pacijenata sa intrakranijalnom traumatskom lezijom i pacijenata bez traumatske intrakranijalne lezije u afektivnom statusu i domenima kvaliteta života

	Grupa	Prosečan rang	U	Z	p-nivo
BDI skor	<i>Sa lezijom</i>	10,72	20,50	-1,506	,132
	<i>Bez lezije</i>	7,06			
SF-Fizičko funkcionisanje	<i>Sa lezijom</i>	6,38	15,00	-1,549	,121
	<i>Bez lezije</i>	9,86			
SF-Ograničenja uloge usled fizičkog zdravlja	<i>Sa lezijom</i>	8,56	23,50	-,542	,588
	<i>Bez lezije</i>	7,36			
SF-Ograničenja uloge usled emocionalnih problema	<i>Sa lezijom</i>	7,88	27,00	-,121	,904
	<i>Bez lezije</i>	8,14			
SF-Energija/ umor	<i>Sa lezijom</i>	7,06	18,50	-1,021	,307
	<i>Bez lezije</i>	9,42			
SF-Emocionalno blagostanje	<i>Sa lezijom</i>	6,56	14,00	-1,535	,125
	<i>Bez lezije</i>	10,17			
SF-Socijalno funkcionisanje	<i>Sa lezijom</i>	7,38	23,00	-,599	,549
	<i>Bez lezije</i>	8,71			
SF-Bol	<i>Sa lezijom</i>	7,22	20,00	-1,241	,215
	<i>Bez lezije</i>	10,14			
SF-Opšte zdravstveno stanje	<i>Sa lezijom</i>	7,13	21,00	-,831	,406
	<i>Bez lezije</i>	9,00			

Kada je u pitanju afektivni status izražen skorom na skali za procenu depresivnosti (BDI) i svi domeni skale kvaliteta života (SF-36), rezultati Man-Vitnjevog U-testa koji su prikazani u tabeli 4.7 pokazuju da ne postoje statistički značajne razlike u vrednostima na pomenutim skalama između grupe pacijenata sa intrakranijalnom traumatskom lezijom i grupe pacijenata bez traumatske intrakranijalne lezije.

4.5.3. Ispitivanje razlike u kognitivnim merama između grupe povređenih sa GCS skorom 15 i GCS skorom 13 i 14

Tabela 4.8. Razlike između pacijenata sa boljim (GCS 15) i pacijenata s lošijim (GCS 13 i 14) Glazgov koma skala skorom na kognitivnim merama

	Grupa GCS	Prosečan rang	U	Z	p-nivo
MMSE ukupni skor	15 13,14	8,46 15,86	23,50	-2,700	.007
TMT-A vreme	15 13,14	14,08 9,73	41,00	-1,544	,123
TMT-A greške	15 13,14	2,00 2,00	1,00	0,000	1,000
TMT-B vreme	15 13,14	14,04 9,77	41,50	-1,509	,131
TMT-B greške	15 13,14	3,25 4,00	3,00	-,559	,576
Fonemska fluentnost	15 13,14	9,00 14,00	33,00	-1,809	,070
Kategorijalna fluentnost	15 13,14	9,32 13,68	36,50	-1,579	,114
RAVLT ukupni skor	15 13,14	8,96 15,32	29,50	-2,250	.024
RAVLT B	15 13,14	9,67 14,55	38,00	-1,753	,080
RAVLT A6	15 13,14	9,83 14,36	40,00	-1,609	,108
RAVLT A7	15 13,14	8,46 15,86	23,50	-2,650	.008
RAVLT A5-A6	15 13,14	12,04 11,95	65,50	-,031	,975
RAVLT rekognicija A	15 13,14	8,42 15,20	23,00	-2,503	.012
RAVLT rekognicija B	15 13,14	9,00 14,50	30,00	-2,006	.045
ŠIFRA TEST	15 13,14	8,00 14,30	22,00	-2,326	.020
Mentalna kontrola	15 13,14	10,75 13,36	51,00	-,936	,349
Raspon brojeva unapred	15 13,14	12,00 12,00	66,00	0,000	1,000
Raspon brojeva unazad	15 13,14	11,58 12,45	61,00	-,321	,748

	Grupa GCS	Prosečan rang	U	Z	p-nivo
Vizuelni raspon unapred	15 13,14	10,88 12,25	52,50	-,521	,602
Vizuelni raspon unazad	15 13,14	10,83 12,30	52,00	-,575	,565
Indeks pažnje i koncentracije	15 13,14	10,58 12,60	49,00	-,726	,468
ROCF kopija	15 13,14	12,86 10,14	45,50	-1,002	,316
ROCF 3 min	15 13,14	10,00 13,00	44,00	-1,086	,278
ROCF 45 min	15 13,14	10,00 13,00	44,00	-1,084	,278
WCST broj kategorija	15 13,14	10,25 13,00	45,00	-1,657	,098
WCST tačni odgovori	15 13,14	14,29 8,15	26,50	-2,217	,027
WCST netačni odgovori	15 13,14	14,79 7,55	20,50	-2,607	,009
WCST NOS*	15 13,14	12,13 10,75	52,50	-,735	,462
WCST perseverativni odgovori	15 13,14	14,08 8,40	29,00	-2,052	,040
WCST perseverativne greške	15 13,14	13,96 8,55	21,50	-1,956	,050
WCST neperseverativne greške	15 13,14	14,71 7,65	30,50	-2,552	,011
WCST %OKN*	15 13,14	8,08 15,60	19,00	-2,708	,007
WCST PPK*	15 13,14	12,04 10,85	53,50	-,442	,658

* **WCST NOS**- neuspeh u održanju skupa/seta, **WCST %OKN**- procenat odgovora konceptualnog nivoa, **WCST PPK**- broj pokušaja do uspostavljanja prve kategorije

Rezultati Man-Vitnijevog U-testa pokazuju da postoje statistički značajne razlike u postignuću na primenjenim kognitivnim merama, tj. u različitim kognitivnim domenima, između grupe pacijenata sa boljim GCS skorom i grupe pacijenata sa lošijim skorom na Glazgov koma skali (GCS=13 i 14). Značajne razlike između ispitivanih grupa registrovane su u slučaju sledećih kognitivnih mera-domena:

- U opštoj kognitivnoj efikasnosti (MMSE) ($p < 0,007$).
- U sposobnosti verbalnog pamćenja - neposrednom upamćivanju (RAVLT, ukupan skor ($p < 0,024$) i evokaciji verbalnog materijala (evokacija liste A7) ($p < 0,008$)), ali i u sposobnosti rekognicije verbalnog materijala, kako liste A ($p < 0,012$), tako i liste B ($p < 0,045$).
- U domenu pažnje- subtest *ŠIFRE* iz Vekslerovog Individualnog Testa Inteligencije ($p < 0,02$)
- U domenu egzekutivnih funkcija- u prosečnim vrednostima na varijablama sa Viskonsin testa sortiranja karata: broj tačnih odgovora ($p < 0,027$) broj netačnih odgovora ($p < 0,009$) perseverativni odgovori ($p < 0,040$), perseverativne greške ($p < 0,050$) neperseverativne greške ($p < 0,011$), broj odgovora konceptualnog nivoa ($p < 0,007$).

Utvrđene razlike na svim gore pomenutim varijablama govore u prilog nižeg postignuća pacijenata sa boljim skorom na Glazgov koma skali (GCS=15) u odnosu na postignuće grupe pacijenata sa lošijim skorom na Glazgov koma skali (GCS=13 i 14) (prosečni rangovi u tabeli 4.8).

4.5.4. Ispitivanje razlike u kvalitetu života i prisustvu depresivnih obeležja između grupe povređenih sa GCS skorom 15 i GCS skorom 13 i 14

Tabela 4.9. Razlike između pacijenata sa boljim (GCS 15) i pacijenata s lošijim (GCS 13 i 14) Glazgov koma skala skorom u afektivnom statusu i domenima kvaliteta života

	Grupa GCS	Prosečan rang	U	Z	p-nivo
BDI skor	15 13,14	12,33 11,64	62,00	-,249	,803
SF-Fizičko funkcionisanje	15 13,14	9,79 11,56	39,50	-,684	,494
SF-Ograničenja uloge usled fizičkog zdravlja	15 13,14	12,45 9,40	39,00	-1,166	,244
SF-Ograničenja uloge usled emocionalnih problema	15 13,14	10,09 12,00	45,00	-,740	,460
SF-Energija/ umor	15 13,14	10,83 11,22	52,00	-,144	,886
SF-Emocionalno blagostanje	15 13,14	9,79 12,61	39,50	-1,036	,300
SF-Socijalno funkcionisanje	15 13,14	10,73 11,30	52,00	-,218	,827
SF-Bol	15 13,14	10,21 13,05	44,50	-1,032	,302
SF-Opšte zdravstveno stanje	15 13,14	10,13 12,17	43,50	-,753	,451

Kada je u pitanju afektivni status izražen skorom na skali za procenu depresivnosti (BDI) i svi domeni skale kvaliteta života (SF-36), rezultati Man-Vitnjevog U-testa koji su prikazani u tabeli 4.9 pokazuju da ne postoje statistički značajne razlike u vrednostima na pomenutim skalama između grupe pacijenata sa boljim statusom na Glazgov koma skali (GCS15) i grupe pacijenata sa lošijim statusom na Glazgov koma skali (GCS 13 i 14).

4.5.5. Ispitivanje razlike u kognitivnim merama između grupe povređenih sa dužinom trajanja amnezije do 30 minuta i povređenih sa dužinom trajanja amnezije preko 30 minuta

Tabela 4.10. Razlike na kognitivnim merama povređenih sa dužinom trajanja amnezije do 30 minuta i povređenih sa dužinom trajanja amnezije preko 30 minuta

	Grupa Amenzija	Prosečan rang	U	Z	p-nivo
MMSE ukupni skor	< 30 min	12,36	58,00	-,325	,745
	>30 min	11,44			
TMT-A vreme	< 30 min	13,89	36,50	-1,675	,094
	>30 min	9,06			
TMT-B vreme	< 30 min	13,93	36,00	-1,702	,089
	>30 min	9,00			
TMT-B greške	< 30 min	3,25	3,00	-,559	,576
	>30 min	4,00			
Fonemska fluentnost	< 30 min	10,50	45,50	-,870	,384
	>30 min	12,94			
Kategorijalna fluentnost	< 30 min	10,31	43,00	-1,037	,300
	>30 min	13,22			
RAVLT ukupni skor	< 30 min	9,61	29,50	-2,114	,035
	>30 min	15,72			
RAVLT B1	< 30 min	9,89	33,50	-1,890	,059
	>30 min	15,28			
RAVLT A6	< 30 min	11,14	51,00	-,760	,447
	>30 min	13,33			
RAVLT A7	< 30 min	10,25	38,50	-1,564	,118
	>30 min	14,72			
RAVLT A5-A6	< 30 min	13,04	48,50	-,920	,358
	>30 min	10,39			
RAVLT rekognicija A	< 30 min	10,07	36,00	-1,400	,161
	>30 min	14,00			
RAVLT rekognicija B	< 30 min	9,57	29,00	-1,868	,062
	>30 min	14,88			
ŠIFRA TEST	< 30 min	9,68	30,50	-1,382	,167
	>30 min	13,64			
Mentalna kontrola	< 30 min	10,68	44,50	-1,182	237
	>30 min	14,06			
Raspon brojeva unapred	< 30 min	9,96	34,50	-1,960	,048
	>30 min	15,17			
Raspon brojeva unazad	< 30 min	10,71	45,00	-1,182	,237
	>30 min	14,00			

	Grupa Amenzija	Prosečan rang	U	Z	p-nivo
Vizuelni raspon unapred	< 30 min >30 min	9,62 14,22	34,00	-1,723	,085
Vizuelni raspon unazad	< 30 min >30 min	9,46 14,44	32,00	-1,929	,049
Indeks pažnje i koncentracije	< 30 min >30 min	10,15 13,44	41,00	-1,170	,242
ROCF kopija	< 30 min >30 min	10,42 13,06	44,50	-,951	,342
ROCF 3 min	< 30 min >30 min	11,00 12,22	52,00	-,435	,664
ROCF 45 min	< 30 min >30 min	11,23 11,89	55,00	-,234	,815
WCST broj kategorija	< 30 min >30 min	10,64 13,00	44,00	-1,372	,170
WCST tačni odgovori	< 30 min >30 min	12,25 10,19	45,50	-,719	,472
WCST netačni odgovori	< 30 min >30 min	12,57 9,63	41,00	-1,025	,305
WCST NOS*	< 30 min >30 min	11,75 11,06	52,50	-,355	,722
WCST perseverativni odgovori	< 30 min >30 min	11,89 10,81	50,50	-,377	,706
WCST perseverativne greške	< 30 min >30 min	11,75 11,06	52,50	-,240	,810
WCST neperseverativne greške	< 30 min >30 min	13,64 7,75	26,00	-2,059	,040
WCST %OKN*	< 30 min >30 min	10,07 14,00	36,00	-1,367	,172
WCST PPK*	< 30 min >30 min	12,11 10,44	47,50	-,599	,549

* **WCST NOS**- neuspeh u održanju skupa/seta, **WCST %OKN**- procenat odgovora konceptualnog nivoa, **WCST PPK**- broj pokušaja do uspostavljanja prve kategorije

Rezultati Man-Vitnijevog U-testa pokazuju da postoje statistički značajne razlike u postignuću na primenjenim kognitivnim merama između grupe povređenih sa amnezijom dužine trajanja do 30 minuta i povređenih sa amnezijomkoja je trajala duže od 30 minuta. Značajne razlike između ispitivanih grupa registrovane su u slučaju sledećih kognitivnih mera:

- U sposobnosti verbalnog pamćenja, tj. sposobnosti neposrednog upamćivanja ($p < 0,035$).
- U sposobnosti pažnje i koncentracije, iz Revidirane Vekslerove skale pamćenja-subtest *raspon brojeva unapred* ($p < 0,048$), kao i subtest vizuelni raspon unazad ($p < 0,049$).

- U sposobnosti egzekutivnih funkcija - na varijabli broj neperseverativnih grešaka sa Viskonsin testa sortiranja karata ($p < 0,04$).

Utvrđene razlike na svim pomenutim varijablama govore u prilog lošijeg postignuća povređenih sa kraćim trajanjem amnezije (do 30 minuta), u odnosu na postignuće grupe povređenih sa dužinom trajanja amnezije preko 30 minuta (prosečni rangovi su predstavljeni u tabeli 4.10).

4.5.6. Ispitivanje razlike u kvalitetu života i prisustvu depresivnih obeležja između grupe povređenih sa dužinom trajanja amnezije do 30 minuta i povređenih sa dužinom trajanja amnezije preko 30 minuta

Tabela 4.11. *Razlike u afektivnom statusu i domenima kvaliteta života između pacijenata sa dužinom trajanja amnezije do 30 minuta i pacijenata sa dužinom trajanja amnezije preko 30 minuta*

	Grupa	Prosečan rang	U	Z	p-nivo
BDI skor	< 30 min	12,32	58,50	-,287	,774
	>30 min	11,50			
SF-Fizičko funkcionisanje	< 30 min	9,67	38,00	-,805	,421
	>30 min	11,75			
SF-Ograničenja uloge usled fizičkog zdravlja	< 30 min	9,27	29,50	-1,686	,092
	>30 min	13,81			
SF-Ograničenja uloge usled emocionalnih problema	< 30 min	9,35	30,50	-1,635	,102
	>30 min	13,69			
SF-Energija/ umor	< 30 min	10,65	47,50	-,329	,742
	>30 min	11,56			
SF-Emocionalno blagostanje	< 30 min	10,04	39,50	-,910	,363
	>30 min	12,56			
SF-Socijalno funkcionisanje	< 30 min	9,54	33,00	-1,423	,155
	>30 min	13,38			
SF-Bol	< 30 min	9,39	26,50	-2,034	,042
	>30 min	15,19			
SF-Opšte zdravstveno stanje	< 30 min	9,54	33,00	-1,389	,165
	>30 min	13,38			

Kada je u pitanju afektivni status izražen skorom na skali za procenu depresivnosti (BDI) i svi domeni skale kvaliteta života (SF-36), rezultati Man-Vitnijevog U-testa koji su prikazani u tabeli 4.11 pokazuju da ne postoje statistički značajne razlike u vrednostima na pomenutim skalama, između dve grupe pacijenata sa različitim trajanjem amnezije, izuzev za domen bola

($p < 0,042$) iz SF-36 skale. Pacijenti sa kraćim trajanjem amnezije (do 30 minuta) prijavljuju izraženiji osećaj bola u odnosu na grupu pacijenata sa dužim trajanjem amnezije.

4.5.7. Ispitivanje razlike u kognitivnim merama između grupe povređenih u saobraćajnim nezgodama i grupe povređenih drugačijim mehanizmom povređivanja

Tabela 4.12. Razlike na kognitivnim merama između grupe povređenih koji su povredu glave zadobili u saobraćajnim nezgodama i povređenih koji su povredu glave zadobili drugačijim mehanizmom povređivanja

	Grupa mehanizam povređivanja	Prosečan rang	U	Z	p-nivo
MMSE ukupni skor	saobraćaj	11,95	65,50	-,032	,975
	ostalo	12,04			
TMT-A vreme	saobraćaj	10,45	49,00	-1,050	,294
	ostalo	13,42			
TMT-A greške	saobraćaj	2,00	1,00	0,000	1,000
	ostalo	2,00			
TMT-B vreme	saobraćaj	11,14	56,50	-,585	,559
	ostalo	12,79			
TMT-B greške	saobraćaj	5,50	0,00	-2,236	,025
	ostalo	2,50			
Fonemska fluentnost	saobraćaj	13,35	41,50	-1,222	,222
	ostalo	9,96			
Kategorijalna fluentnost	saobraćaj	12,55	49,500	-,694	,488
	ostalo	10,63			
RAVLT ukupni skor	saobraćaj	12,32	62,50	-,216	,829
	ostalo	11,71			
RAVLT B	saobraćaj	12,59	59,50	-,407	,684
	ostalo	11,46			
RAVLT A6	saobraćaj	10,68	51,50	-,898	,369
	ostalo	13,21			
RAVLT A7	saobraćaj	11,00	55,00	-,686	,493
	ostalo	12,92			
RAVLT A5-A6	saobraćaj	9,27	36,00	-1,859	,063
	ostalo	14,50			
RAVLT rekognicija A	saobraćaj	10,60	51,00	-,609	,543
	ostalo	12,25			
RAVLT rekognicija B	saobraćaj	10,80	53,00	-,468	,640
	ostalo	12,08			
ŠIFRA TEST	saobraćaj	12,39	41,50	-,889	,374
	ostalo	9,96			
Mentalna kontrola	saobraćaj	12,95	55,50	-,655	,512
	ostalo	11,13			

	Grupa mehanizam povređivanja	Prosečan rang	U	Z	p-nivo
Raspon brojeva unapred	<i>saobraćaj</i>	13,05	54,50	-,773	,440
	<i>ostalo</i>	11,04			
Raspon brojeva unazad	<i>saobraćaj</i>	11,86	64,50	-,096	,923
	<i>ostalo</i>	12,13			
Vizuelni raspon unapred	<i>saobraćaj</i>	14,75	27,50	-2,257	,024
	<i>ostalo</i>	8,79			
Vizuelni raspon unazad	<i>saobraćaj</i>	14,80	27,00	-2,371	,018
	<i>ostalo</i>	8,75			
Indeks pažnje i koncentracije	<i>saobraćaj</i>	13,25	42,50	-1,155	,248
	<i>ostalo</i>	10,04			
ROCF kopija	<i>saobraćaj</i>	9,77	41,50	-1,269	,204
	<i>ostalo</i>	13,23			
ROCF 3 min	<i>saobraćaj</i>	10,32	47,50	-,855	,392
	<i>ostalo</i>	12,68			
ROCF 45 min	<i>saobraćaj</i>	9,68	40,50	-1,314	,189
	<i>ostalo</i>	13,32			
WCST broj kategorija	<i>saobraćaj</i>	10,90	54,00	-,663	,507
	<i>ostalo</i>	12,00			
WCST tačni odgovori	<i>saobraćaj</i>	9,50	40,00	-1,324	,186
	<i>ostalo</i>	13,17			
WCST netačni odgovori	<i>saobraćaj</i>	9,95	44,50	-1,023	,306
	<i>ostalo</i>	12,79			
WCST NOS	<i>saobraćaj</i>	11,90	56,00	-,392	,695
	<i>ostalo</i>	11,17			
WCST perseverativni odgovori	<i>saobraćaj</i>	9,75	42,50	-1,159	,247
	<i>ostalo</i>	12,96			
WCST perseverativne greške	<i>saobraćaj</i>	9,85	43,50	-1,094	,274
	<i>ostalo</i>	12,88			
WCST neperseverativne greške	<i>saobraćaj</i>	8,95	34,50	-1,691	,091
	<i>ostalo</i>	13,63			
WCST %OKN	<i>saobraćaj</i>	13,75	37,50	-1,486	,137
	<i>ostalo</i>	9,63			
WCST PPK	<i>saobraćaj</i>	10,30	48,00	-,817	,414
	<i>ostalo</i>	12,50			

* **WCST NOS**- neuspeh u održanju skupa/seta, **WCST %OKN**- procenat odgovora konceptualnog nivoa, **WCST PPK**- broj pokušaja do uspostavljanja prve kategorije

Rezultati Man-Vitnjevog U-testa pokazuju da postoje statistički značajne razlike u postignuću na primenjenim kognitivnim merama između grupe povređenih koji su povredu glave zadobili u saobraćajnim nezgodama i povređenih koji su povredu glave zadobili drugačijim

mehanizmom povređivanja (pad sa visine, sportske povrede, povrede na radu itd.) Značajne razlike između ispitivanih grupa zabeležene su u slučaju sledećih kognitivnih mera:

- U sposobnosti neposrednog vizuelnog pamćenja, tj. sposobnosti neposrednog upamćivanja vizuelni raspon unapred ($p < 0,024$) i vizuelni raspon unazad ($p < 0,018$)
- U sposobnosti pažnje i koncentracije, broj grešaka na Testu praćenja traga - forma B ($p < 0,025$).

Pacijenti koji su povredu zadobili u saobraćaju u odnosu na grupu pacijenata koji su povredu glave zadobili na drugačiji način, na svim gore pomenutim varijablama, ostvaruju bolje prosečno postignuće (viši prosečni rang, tabela 4.12).

4.5.8. Ispitivanje razlike u kvalitetu života i prisustvu depresivnih obeležja između grupe povređenih u saobraćajnim nezgodama i grupe povređenih drugačijim mehanizmom povređivanja

Tabela 4.13. Razlike u afektivnom statusu i domenima kvaliteta života između grupe povređenih koji su povredu glave zadobili u saobraćajnim nezgodama i povređenih koji su povredu glave zadobili drugačijim mehanizmom povređivanja

	Grupa mehanizam povređivanja	Prosečan rang	U	Z	p-nivo
BDI skor	saobraćaj	13,23	52,50	-,840	,401
	ostalo	10,88			
SF-Fizičko funkcionisanje	saobraćaj	7,67	24,00	-2,022	,043
	ostalo	12,82			
SF-Ograničenja uloge usled fizičkog zdravlja	saobraćaj	10,39	48,50	-,404	,686
	ostalo	11,46			
SF-Ograničenja uloge usled emocionalnih problema	saobraćaj	12,22	43,00	-,821	,412
	ostalo	10,08			
SF-Energija/ umor	saobraćaj	8,25	27,50	-1,957	,048
	ostalo	13,50			
SF-Emocionalno blagostanje	saobraćaj	8,25	27,50	-1,947	,049
	ostalo	13,50			
SF-Socijalno funkcionisanje	saobraćaj	8,17	28,50	-1,874	,061
	ostalo	13,13			
SF-Bol	saobraćaj	8,75	32,50	-1,831	,067
	ostalo	13,79			
SF-Opšte zdravstveno stanje	saobraćaj	9,78	43,00	-,789	,430
	ostalo	11,92			

Kada je u pitanju afektivni status, izažen skorom na skali za procenu depresivnosti (BDI), rezultati Man-Vitnjevog U-testa, pokazuju da ne postoje statistički značajne razlike u nivou depresivnosti između grupe povređenih koji su povredu glave zadobili u saobraćaju i povređenih koji su povredu glave zadobili drugačijim mehanizmom povređivanja (pad s visine, sportske povrede, povrede na radu itd.) S druge strane, kada su u pitanju domeni kvaliteta životaskale SF-36, rezultati ovog testa pokazuju da postoji statistički značajna razlika u nivou Energije/Uhora ($p < 0,048$) i nivoa Emocionalnog blagostanja (0,049) između dve pomenute grupe, tako da grupa pacijenata koja je povredu zadobila u saobraćajnim nezgodama izveštava o manjem nivou energije, tj. izraženijem umoru, kao i nižem nivou emocionalnog blagostanja.

4.6. Ispitivanje odnosa kliničkih i radioloških simptoma i znakova sa rezultatima neuropsiholoških testiranja

Kako bi se ispitale međusobne relacije kliničkih i radioloških simptoma i znakova sa rezultatima neuropsiholoških testiranja kod povređenih sa blagim traumatskim oštećenjem mozga korišćen je Pirsonov koeficijent linearne korelacije.

4.6.1. Ispitivanje odnosa parametara MRI difuzije sa kognitivnim postignućima

Tabela 4.14. Koeficijenti korelacije između MRI parametara difuzije rezultata neuropsiholoških testiranja

	MD CCg	MD CCb	MD CCs	MD PPd	MD PPI	FA CCg	FA CCb	FA CCs	FA PPd	FA PPI
MMSEukupno	,161	,073	-,344	,081	,087	,379	-,140	,416	,035	,287
	,553	,788	,192	,765	,748	,148	,606	,109	,897	,282
TMT Avreme	,253	,272	,278	,214	,629*	,088	,132	,069	,284	-,027
	,345	,309	,297	,426	,009	,745	,626	,799	,287	,921
TMT Bvreme	,374	,252	,169	,148	,223	,000	,138	,189	,289	-,115
	,154	,347	,531	,585	,406	1,000	,609	,482	,278	,671
TMT B greške	-,599	-,737	-,797	-,833	-,710	-,627	-,160	,025	,316	,146
	,286	,156	,107	,080	,179	,258	,797	,968	,604	,815
Fonemskafluentnost	-,187	-,040	-,140	-,566*	,154	-,569*	-,357	,206	,474	,200
	,489	,884	,605	,022	,569	,021	,175	,445	,064	,458
Kategorijalna fluentnost	-,187	-,005	,023	-,072	-,017	-,065	-,294	-,145	-,222	,024
	,489	,984	,932	,792	,951	,812	,269	,592	,408	,930
RAVLTukupni skor	-,230	-,257	-,198	-,314	-,361	-,234	-,028	,152	,119	,264
	,392	,337	,462	,237	,170	,383	,919	,574	,660	,322
RAVLT B	-,054	-,139	-,224	-,249	-,276	-,203	-,111	,276	,191	,238
	,843	,608	,403	,353	,301	,452	,684	,302	,480	,374
RAVLT A6	-,276	-,287	-,413	-,473	-,432	-,290	-,547*	,007	-,068	,059
	,302	,281	,111	,064	,095	,276	,028	,980	,804	,829
RAVLT A7	-,243	-,285	-,311	-,532*	-,295	-,400	-,309	,127	,297	,308
	,364	,284	,242	,034	,268	,125	,245	,641	,263	,246
RAVLT A5-A6	-,025	-,110	-,390	-,081	-,197	,060	-,555*	-,165	-,307	-,264
	,928	,685	,136	,767	,466	,826	,026	,542	,248	,324
RAVLT rekognicija A	-,171	-,229	-,310	-,235	-,216	,008	-,141	,061	,061	,179
	,542	,411	,260	,399	,440	,979	,615	,829	,830	,523
RAVLT rekognicija A	,047	-,016	,054	-,196	,072	-,102	,076	,345	,532*	,407
	,868	,956	,847	,483	,798	,718	,789	,208	,041	,132

	MD CCg	MD CCb	MD CCs	MD PPd	MD PPI	FA CCg	FA CCb	FA CCs	FA PPd	FA PPI
Šifratest	-,437	-,426	-,256	-,464	-,187	-,297	-,032	-,029	,109	,074
	,119	,129	,378	,095	,523	,302	,913	,921	,710	,802
Mentalna kontrola	,192	,049	-,272	-,130	,073	-,026	-,106	,464	,035	-,028
	,476	,857	,309	,632	,788	,925	,696	,070	,898	,919
Raspon brojeva unapred	-,391	-,485	-,311	-,434	-,418	-,417	-,208	-,252	-,060	-,058
	,134	,057	,242	,093	,107	,108	,440	,347	,825	,832
Raspon brojeva unapred	-,353	-,287	-,182	-,421	-,213	-,433	-,255	-,072	,263	,019
	,180	,281	,500	,104	,429	,094	,340	,790	,324	,943
Vizuelni raspon unapred	-,246	-,410	-,304	-,484	-,207	-,517*	-,149	,024	,229	-,302
	,378	,129	,271	,068	,458	,048	,596	,931	,412	,274
Vizuelni raspon nazad	-,116	-,277	-,302	-,300	-,139	-,317	-,122	,170	,237	-,054
	,680	,317	,274	,277	,621	,249	,664	,545	,395	,847
Indeks pažnje i koncentracije	-,213	-,264	-,153	-,324	-,052	-,440	-,281	-,153	,209	-,197
	,447	,342	,586	,239	,854	,101	,310	,585	,454	,482
ROCFkopija	-,103	,078	,262	,124	-,048	-,017	,071	-,432	-,284	-,356
	,714	,783	,346	,659	,866	,952	,801	,108	,305	,193
ROCF3min	,006	,019	-,136	,258	-,269	,398	,095	,015	-,498	-,138
	,984	,947	,629	,354	,333	,142	,738	,959	,059	,624
ROCF45min	,174	,174	,015	,392	-,074	,464	,196	,072	-,369	-,011
	,536	,535	,959	,148	,793	,082	,484	,799	,176	,969
WCST broj kategorija	,347	,329	,188	,153	,301	,075	,290	,214	,363	,279
	,205	,232	,502	,587	,275	,790	,295	,443	,184	,314
WCSTtačni odgovori	-,416	-,376	-,192	-,353	-,421	-,349	-,453	-,439	-,342	-,380
	,123	,167	,494	,197	,118	,202	,090	,102	,211	,163
WCSTnetačni odgovori	-,249	-,297	-,207	,002	-,289	,000	-,016	-,274	-,253	-,195
	,372	,283	,458	,994	,296	,999	,955	,323	,364	,486
WCSTNOS	-,336	-,241	-,388	-,180	-,003	,073	-,001	,188	-,099	,177
	,221	,387	,153	,520	,993	,795	,998	,502	,727	,528
WCSTper. odgovori	-,303	-,432	-,285	-,001	-,262	-,026	-,038	-,477	-,270	-,322
	,272	,108	,304	,997	,345	,926	,892	,072	,330	,241
WCST nep. greške	-,126	-,020	-,018	,055	-,242	,048	-,209	-,153	-,405	-,284
	,654	,943	,949	,846	,386	,864	,456	,585	,134	,305
WCST per. greške	-,216	-,348	-,237	,048	-,194	,011	,090	-,372	-,151	-,198
	,438	,204	,395	,865	,488	,970	,749	,172	,592	,480
WCST %OKN	,179	,261	,172	-,087	,241	-,034	,030	,358	,257	,251
	,524	,348	,541	,759	,387	,905	,914	,190	,355	,366
WCST PPK	,327	,176	-,160	,339	,179	,370	-,019	-,021	-,187	-,369
	,234	,530	,570	,216	,524	,175	,946	,941	,505	,176

* **r**- visina koeficijent korelacije (prvi red); **p**-nivo značajnosti koeficijenta korelacije(drugi red)

Kao što se vidi iz gornje tabele, u istraživanju je dobijena visoka negativna povezanost između skora na Fonemskoj fluentnosti i MD PPd ($r = -0,566$; $p < 0,022$); skora na Fonemskoj fluentnosti i FA CCg ($r = -0,569$; $p < 0,021$), skora retencije verbalnog materijala izraženog RAVLT A6 i FA CCb ($r = -0,547$; $p < 0,028$), skora na odloženom prisećanju -RAVLT A7 i MD PPd ($r = -0,532$; $p < 0,034$), RAVLT A5-A6 i FA CCb ($r = -0,555$; $p < 0,026$), i skora neposrednog upamćivanja vizuelnog materijala izraženog kao Vizuelni raspon unapred i FA CCg ($r = -0,517$; $p < 0,048$). Utvrđena visoka negativna povezanost između između pomenutih varijabli ukazuje da je lošije postignuće na korišćenim kognitivnim varijablama povezano sa višim vrednostima MRI parametara difuzije i obrnuto. S druge strane, u slučaju varijabli TMT A vreme i MD PPI ($r = 0,629$; $p < 0,009$), kao i RAVLT rekognicija liste A i FA PPd ($r = 0,532$; $p < 0,041$), utvrđena je visoka pozitivna povezanost. Ovakav smer veze ukazuje da je porast vrednosti na pomenutim neuropsihološkim merama praćen porastom vrednosti parametara difuzije.

4.6.2. Ispitivanje odnosa parametara MRI difuzije sa domenima kvaliteta života i prisustva depresivnih obeležja

Tabela 4.15. Koeficijenti korelacije između MRI parametara difuzije i rezultata procene afektivnog statusa i domena kvaliteta života

	MD CCg	MD CCb	MD CCs	MD PPd	MD PPI	FA CCg	FA CCb	FA CCs	FA PPd	FA PPI
BDI skor	0,272	0,301	.675*	0,342	0,111	-0,030	.592*	-0,134	0,279	0,308
	<i>0,309</i>	<i>0,257</i>	<i>0,004</i>	<i>0,195</i>	<i>0,682</i>	<i>0,911</i>	<i>0,016</i>	<i>0,621</i>	<i>0,296</i>	<i>0,246</i>
SF-Fizičko funkcionisanje	0,496	0,486	0,382	0,296	0,499	0,213	0,137	0,181	0,171	0,107
	<i>0,071</i>	<i>0,078</i>	<i>0,177</i>	<i>0,304</i>	<i>0,070</i>	<i>0,465</i>	<i>0,641</i>	<i>0,536</i>	<i>0,559</i>	<i>0,716</i>
SF- Ograničenja uloge usled fizičkog zdravlja	-0,299	-0,405	-0,282	-0,364	-0,074	-0,456	-0,330	-0,377	0,058	-0,325
	<i>0,298</i>	<i>0,150</i>	<i>0,328</i>	<i>0,200</i>	<i>0,801</i>	<i>0,101</i>	<i>0,250</i>	<i>0,185</i>	<i>0,844</i>	<i>0,256</i>
SF- Ograničenja uloge usled emocionalnih problema	-0,291	-0,394	-0,267	-0,422	0,103	-0,470	-0,196	-0,182	0,263	-0,168
	<i>0,312</i>	<i>0,163</i>	<i>0,356</i>	<i>0,133</i>	<i>0,725</i>	<i>0,090</i>	<i>0,502</i>	<i>0,533</i>	<i>0,364</i>	<i>0,565</i>
SF- Energija/ umor	-0,025	-0,049	-0,064	-0,304	0,286	-0,317	-0,503	-0,070	0,080	-0,467
	<i>0,933</i>	<i>0,867</i>	<i>0,829</i>	<i>0,291</i>	<i>0,322</i>	<i>0,269</i>	<i>0,066</i>	<i>0,811</i>	<i>0,785</i>	<i>0,092</i>
SF- Emocionalno blagostanje	-0,119	-0,166	-0,255	-0,352	0,171	-0,236	-0,504	0,022	-0,083	-0,507
	<i>0,686</i>	<i>0,572</i>	<i>0,378</i>	<i>0,217</i>	<i>0,559</i>	<i>0,417</i>	<i>0,066</i>	<i>0,942</i>	<i>0,779</i>	<i>0,064</i>
SF- Socijalno funkcionisanje	-0,275	-0,301	-0,337	-0,196	-0,005	0,013	-0,170	-0,074	-0,370	-0,425
	<i>0,341</i>	<i>0,295</i>	<i>0,238</i>	<i>0,502</i>	<i>0,987</i>	<i>0,965</i>	<i>0,560</i>	<i>0,801</i>	<i>0,192</i>	<i>0,130</i>
SF-Bol	0,225	0,039	-0,066	-0,120	0,117	-0,138	-0,096	0,047	0,305	-0,047
	<i>0,421</i>	<i>0,891</i>	<i>0,817</i>	<i>0,669</i>	<i>0,678</i>	<i>0,624</i>	<i>0,734</i>	<i>0,868</i>	<i>0,269</i>	<i>0,867</i>
SF- Opšte zdravstveno stanje	.617*	0,493	0,229	0,450	.707*	0,357	0,298	0,245	0,268	0,040
	<i>0,019</i>	<i>0,073</i>	<i>0,431</i>	<i>0,106</i>	<i>0,005</i>	<i>0,211</i>	<i>0,300</i>	<i>0,399</i>	<i>0,355</i>	<i>0,891</i>

* *r*- visina koeficijent korelacije (prvi red); *p*-nivo značajnosti koeficijenta korelacije (drugi red)

Kao što se vidi iz gornje tabele, u istraživanju je dobijena visoka pozitivna povezanost između skora na skali depresije (BDI) i MD CCs ($r=0,675$; $p<0,004$); skora na skali depresije (BDI) i FA CCb ($r=0,592$; $p<0,016$). Takođe, visoka pozitivna korelacija dobijena je u slučaju domena Opšteg zdravstvenog stanja –skale kvaliteta života i MD CCg ($r=0,617$; $p<0,019$), kao i domena Opšteg zdravstvenog stanja i MD PPI ($r=0,707$; $p<0,005$). Ovakav smer veze ukazuje da

je porast vrednosti na pomenutim varijablama afektivnog statusa i domena kvaliteta života praćen porastom vrednosti MRI parametara difuzije.

5. Diskusija

Medicinski značaj blagog TOM se ogleda u činjenici da neki od velikog broja povređenih imaju izraženije tegobe i tegobe koje traju duže od tri meseca, što je period koji je arbitrarno uzet kao granica za definisanje tegoba kao perzistentnih (71). Ovde treba dodati i da je u velikom porastu broj studija koje govore u prilog tvrdnji da ponavljana blaga TOM mogu dovesti do razvoja hroničnih neurodegenerativnih oboljenja. Spektar povređenih koji prema GCS skoru bivaju klasifikovani kao blago TOM je veoma širok i nije retko da u ovoj kategoriji imamo povređene koji zahtevaju operativno neurohirurško lečenje.

Zbog stanja tihe epidemije TOM u čijem vremenu živimo, kao i zbog činjenice da oko 70-90% svih povređenih sa TOM imaju blago traumatsko oštećenje mozga, nije moguće dovoljno naglasiti epidemiološki značaj ovog zdravstvenog problema (72).

Zbog velikog broja zahvaćenih mladih, radno aktivnih osoba, ali i sve većeg broja osoba starije životne dobi, veliki je socio-ekonomski značaj blagog TOM. I na kraju, ali ne najmanje važan, je sudskomedicinski aspekt i značaj dijagnostike i lečenja povređenih sa blagim TOM, jer se neprimenjivanjem ukupnog spektra savremenih dijagnostičkih procedura, neki od povređenih mogu staviti u neravnopravan položaj.

Ovo su najvažniji razlozi zbog kojih je u protekle dve decenije sproveden veliki broj istraživanja i kliničkih studija sa ciljem da se baci dodatno svetlo na prethodno navedene probleme. No i pored publikovanih rezultata, i dalje postoji veliki broj nedovoljno jasnih stavova i kontraverznih tvrdnji koje ostavljaju prostor za dalja ispitivanja i analize kako bi se približili nekim konsenzusima koji će uniformisati i unaprediti tretman povređenih sa blagim TOM.

Ukupan broj ispitanika u našoj studiji je bio 64, pri čemu je odnos broja povređenih muškaraca prema broju povređenih žena bio 1,91:1.

Ovakvi podaci su u skladu sa literaturnim navodima iz brojnih epidemioloških studija sprovedenih na polju neurotraumatologije. Ove studije se razlikuju u TOMe da li su obuhvatile povređene duž kompletnog spektra traumatskog moždanog oštećenja (od blagog do teškog) ili samo pojedine kategorije povređenih. Numinen (Numminen) u svom istraživanju iz 2011. godine

navodi da oko 71 procenat povređenih sa TOM ima blago traumatsko moždano oštećenje i da je odnos muškaraca i žena sa TOM 1,2:1 (73). U istraživanju Morica (Mauritz) i saradnika koje je obuhvatilo povređene sa teškim TOM, prijavljen je odnos povređenih muškaraca i žena od 4,6:1 (74). Slične rezultate prijavljuje i Tagliaferi (Tagliaferri) u svojoj metaanalizi iz 2006. Godine kojom su obuhvaćene 23 reprezentativne epidemiološke studije na različitim populacijama u Evropi u periodu između 1980. i 2003. godine (21). Ni najnovije epidemiološke analize, poput Pitersove (Peeters) iz 2015. godine ne pokazuju značajne promene u odnosu broja povređenih muškaraca i žena, gde se održava manje ili više izražena predominacija povređenih muškaraca (75).

U sklopu sveobuhvatnih promena u epidemiološkim karakteristikama traumatskog moždanog oštećenja, evidentna je i promena starosne strukture povređenih. U našoj seriji prosečna starost povređenih je bila 32,7 godina (18-64 godine), dok procenat starijih od 50 godina iznosi 14%.

U Rozenbekovoj (Rozenbeek) analizi promene obrazaca unutar epidemiološke situacije na polju traumatskih oštećenja mozga se ukazuje na značajno povećanje prosečne starosti povređenih sa TOM u poslednjih nekoliko decenija (15) (Tabela 5.1).

Tabela 5.1 *Promene u starosti povređenih sa traumatskim oštećenjem mozga*

Naziv studije	Godina sprovođenja	Broj ispitanika	Prosečna starost (godine)	% ispitanika starijih od 50 godina
Traumatic Coma Data Bank	1984–1987	746	25	15
UK four-centre study	1986–1988	988	29	27
European Brain Injury Consortium core data survey	1995	847	38	33
Prospective Observational COhort Neurotrauma (POCON)	2008–2009	339	45	43
Austrian severe TBI study	1999–2004	415	48	45
Italian intensive care unit cohort	1997–2007	1,478	45	44

Nešto niža prosečna starost u našoj seriji povređenih se može objasniti dizajnom samog ispitivanja, odnosno činjenicom da se radi o kohorti pacijenata koji su zadovoljili kriterijume za uključivanje u studiju, a nisu imali kriterijume za isključivanje iz studije. Takođe, na bolničko lečenje primani su povređeni sa izraženijim vegetativnim tegobama i oni koji su prema proceni istraživača bili adekvatno motivisani za višemesečno praćenje stanja predviđeno studijskim protokolom. Verovatno je način selekcije uzorka doprineo tome da je prosečna starost naših ispitanika nešto niža nego u aktuelnim epidemiološkim studijama (76)(77)(78)(79)(80)(81).

Muš kudiani (Mush kudiani) sa saradnicima, analizirajući podatke iz IMPACT studije, zaključuje da je prosečna starost povređenih bila između 26 i 37 godina, te da je generalno nešto viša u evropskim studijama u odnosu na studije sprovedene na severnoameričkom kontinentu (82).

U seriji povređenih koju smo analizirali, 64% povređenih je bilo zaposleno dok su ostali bili nezaposleni, studenti ili penzioneri, ukupno 36% povređenih.

Kada je reč o radnom statusu, odnosno procentu zaposlenih među povređenima sa blagim TOM, nema potpuno pouzdanih i preciznih podataka u literaturi. Vajtnek (Whiteneck) u svom radu navodi da je u analiziranoj seriji 20% povređenih sa blagim TOM bilo nezaposleno (83).

Najveći deo literaturnih podataka koji se odnose na radni status povređenih, problem sagledava sa aspekta povratka na posao i socioekonomskih implikacija TOM. Najveći broj povređenih sa blagim TOM se vrati na svoje radno mesto unutar dva meseca nakon povređivanja, dok su faktori koji mogu uticati na duže odsustvovanje sa posla starija životna dob, komplikovana blaga TOM, slabost, malaksalost, mučnina i povraćanje pri prijemu u bolnicu i niži nivo formalnog obrazovanja (84)(85).

Sa oko jednom trećinom povređenih u saobraćajnim nezgodama, serija koju smo obradili se veoma dobro uklapa u karakteristike sličnih serija analiziranih u Evropi. Međutim, primetan je pad broja povređenih na ovakav način koji je u nekim ranije načinjenim, internim analizama, na Klinici za neurohirurgiju Kliničkog centra Vojvodine iznosio oko 50%. Takođe, porast broja povređenih pri padovima, koji čine 25% povređenih u ovoj seriji je u skladu sa epidemiološkim trendovima u razvijenim zemljama.

Uvreženo mišljenje da najveći broj povređenih sa TOM čine mladi, radno aktivni, muškarci povređeni u saobraćajnim nezgodama se postepeno menja, i očigledne su razlike u mehanizmu povređivanja između razvijenih i nerazvijenih zemalja. U nerazvijenim zemljama ovo pravilo u velikoj meri važi i dalje i najveći broj povređenih čine vulnerabilne kategorije u saobraćajnim nezgodama (motociklisti, pešaci, biciklisti). U visokorazvijenim zemljama povređeni su najčešće putnici u automobilima, ali se njihov broj zahvaljujući primeni zakonskih normi o bezbednosti u saobraćaju postepeno smanjuje. U razvijenim zemljama se takođe apostrofira prekomerna konzumacija alkohola kao faktor rizika za nastanak blagih TOM i sve veći procenat starih osoba u društvu koje postepeno preuzimaju primat u grupi povređenih sa TOM (15).

Hajder (Hyder) sa saradnicima prijavljuje saobraćajni traumatizam kao najčešći uzrok nastanka TOM u visokorazvijenim zemljama (SAD, Kanada, Evropska unija) dok u srednje razvijenim i nerazvijenim zemljama pored saobraćajnog traumatizma figuriraju padovi sa visine i u nivou kao i napadi drugih lica (86).

Studije sprovedene u Evropi, koje su obuhvatile ceo spektar povređenih sa TOM, pokazuju da su u poslednjih nekoliko godina padovi dominantan uzrok nastanka TOM, pogotovo u visokorazvijenim zemljama (87)(88)(89). U periodu do pre oko dvadeset godina, u većini studija je kao najčešći uzrok nastanka TOM navođen saobraćajni traumatizam (90)(91).

Kod neuropsiholoških testiranja i procene ishoda u oblasti kognicije neophodno je imati u vidu i nivo obrazovanja ispitanika odnosno povređenih. U našem uzorku svi povređeni su imali završen neki nivo formalnog obrazovanja, pri čemu je distribucija povređenih sa završenom srednjom i osnovnom školom (58%) i povređenih koji studiraju ili su završili fakultet (42%) drugačija nego u opštoj populaciji. Naime, u Republici Srbiji je prema popisu iz 2011. godine 69,7% stanovništva imalo završenu osnovnu ili srednju školu dok je samo 16,24% imalo završeno više ili visoko obrazovanje. Činjenicu da smo u uzorku imali nesrazmerno više visoko obrazovanih u odnosu na opštu populaciju objašnjavamo time da su obrazovaniji imali veću motivaciju za učešće u ovoj studiji, najverovatnije zbog brige za eventualne kognitivne deficite koji se posledično mogu razviti.

Analizom zastupljenosti pojedinih nivoa formalnog obrazovanja u grupama povređenih načinjenim prema postojanju određenih kliničkih znakova, utvrdili smo da je u grupi povređenih sa GCS skorom 15 čak 85% uključenih imalo završenu osnovnu ili srednju školu, dok je samo 15 % ispitanika imalo visoko obrazovanje. Ova činjenica se pokazala veoma značajnom u kasnijoj interpretaciji rezultata iz oblasti kognitivnih postignuća.

Takođe, u grupi povređenih sa lošijim kliničkim i neurološkim nalazom (GCS 13 i 14) imali smo više ispitanika sa završenim visokim obrazovanjem (63%).

Osim što su imali lošiji klinički status, povređeni iz grupe visokoobrazovanih su u većem procentu imali dugotrajniju amneziju. Samo 28% njih je imalo amneziju kraću od 30 minuta, dok je čak 56% prijavilo amneziju dužu od 30 minuta.

Klinički pregled povređenih je osnovni i neizostavni element dijagnostičkog postupka kod blagog TOM i uz anamnezu i CT pregled glave je dovoljan za postavljanje dijagnoze prema svim aktuelnim smernicama i vodičima dobre kliničke prakse.

U našem uzorku povređenih, prosečan GCS skor je bio 14, 39. Najveći broj povređenih, gotovo polovina njih (49%), su imali GCS skor 15, 42% je imalo GCS skor 14, a 9% GCS skor 13. Ovakva distribucija se prijavljuje i u sličnim, ranije objavljenim studijama koje su se bavile blagim TOM, ali se procenti mogu razlikovati u zavisnosti od primenjenih kriterijuma za uključivanje ili isključivanje (35).

Prema primenjenim kriterijumima za uključivanje povređenih u studiju (prilog 6), svi ispitanici su imali gubitak svesti i neku formu amnezije u određenom trajanju. Budući da novije definicije blagog TOM ne insistiraju na gubitku svesti kao kriterijumu, već je uveden pojam alteracije stanja svesti, rezultati istraživanja se mogu značajno razlikovati u zastupljenosti povređenih sa gubitkom svesti. Budući da su svi naši ispitanici imali gubitak svesti, logično je za pretpostaviti da je i klinička slika bila ozbiljnija, tegobe izraženije i dugotrajnije, a pozitivan nalaz senzitivnijih dijagnostičkih metoda, poput MRI, i posledice na neuropsihološkim testiranjima prisutniji (30).

U najvećem broju slučajeva povređeni sa blagim TOM bivaju otpušteni iz zdravstvene ustanove nakon završene dijagnostike ukoliko je njihov klinički i neurološki nalaz nakon

višečasovne opservacije uredan, a CT pregled glave nije ukazao na postojanje traumatskih lezija koštanih struktura svoda i baze lobanje, kao ni endokranijalnog sadržaja. Povređeni sa izraženijim subjektivnim vegetativnim smetnjama mogu biti zadržani radi dalje hospitalne opservacije. Ova opservacija traje različito dugo, u zavisnosti koje se smernice primenjuju, najčešće 12-24 časova.

Prosečna dužina hospitalizacije u našem uzorku je bila oko 48 časova što je duže od prethodno navedenog, iz razloga izraženije kliničke slike, ali i organizacionih razloga kako bi što veći broj povređenih mogao imati i MRI pregled endokranijuma.

Pored gubitka svesti amnezije najfrekventnije tegobe kod povređenih su bile glavobolja, vrtoglavica, mučnina, slabost, slaba koncentracija, povraćanje, fotofobija i depresivnost respektivno. Vrsta opisanih tegoba i njihova zastupljenost ne razlikuju se značajno od drugih serija i literaturnih navoda (38)(92)(93).

Ne postoji konsenzus u literaturi oko pitanja da li je amnezija bolji i senzitivniji prediktor ishoda nakon TOM u odnosu na dubinu poremećaja svesti i njegovo trajanje. Neki autori smatraju da je posttraumatska amnezija najbolji pokazatelj ozbiljnosti TOM (5)(94), ali i dobar prediktor ishoda, čak i u slučajevima blagog TOM (95)(96). Međutim, postoje i autori koji u svojim istraživanjima nisu našli vezu između retrogradne amnezije i ishoda kod povređenih sa blagim TOM (97).

Hart (Hart) u svom radu navodi da su i kognitivno postignuće i skor na proširenoj glazgovskoj skali isohda bili u snažnoj korelaciji sa trajanjem posttraumatske amnezije, te da su povređeni sa amnezijom koja je trajala duže od 7 dana imali umerenu onesposobljenost pri proceni nakon 6 meseci od povređivanja (98).

Al-Ozairi (Al-Ozairi) navodi da je prema njegovom istraživanju, kraće trajanje amnezije (kraće od 60 minuta) značajan faktor rizika za razvoj simptoma posttraumatskog stres sindroma (99).

Posttraumatska amnezija se može podeliti na retrogradnu i anterogradnu. Retrogradna amnezija podrazumeva delimičnu ili potpunu nemogućnost prisećanja događaja koji su prethodili povredi mozga (100).

Anterogradna amnezija podrazumeva deficit u formiranju novih sećanja nakon povrede mozga i u najvećem broju slučajeva je to poslednja funkcija koja se u potpunosti oporavlja nakon gubitka svesti.

Različite dužine u trajanju amnezije nakon TOM koje se prijavljuju u različitim istraživanjima i studijama su jednim delom posledica različitih metodoloških pristupa i načina na koji se dužina amnezije meri. Postoje dva opšteprihvaćena načina za procenu dužine trajanja amnezije i to su prospektivni i retrospektivni način. Prospektivni način podrazumeva kontinuiranu procenu mogućnosti povređenog da se priseti događaja pre povređivanja kao i mogućnosti upamćivanja novih sadržaja nakon povređivanja. Retrospektivna metoda podrazumeva procenu istih parametara sa određenom vremenskom latencom. Retrospektivnoj metodi se zamera da na njene rezultate mogu uticati različiti faktori, pre svega motivacija povređenog. Poslednji rezultati na ovom polju pokazali su značajne razlike između trajanja amnezije primenom dve navedene metode i sugerisali dalje istraživanje kako bi se optimizovali alati i tehnike za procenu ovog veoma značajnog parametra (101).

U našoj studiji upotrebljavali smo prospektivnu metodu određivanja dužine amnezije. Što se tiče trajanja amnezije, primetili smo da je kod povređenih koji su prijavljivali kraće trajanje amnezije (do 30 minuta) dominantna bila retrogradna amnezija. Kod povređenih koji su prijavljivali trajanje amnezije duže od 45 minuta postojala je samo anetrogradna amnezija.

Traumatsko oštećenje mozga je veoma heterogeno stanje, počev od mehanizama koji do njih dovode, biomehaničkih procesa izazvanih dejstvom sile, kliničke prezentacije, lečenja i ishoda i ne postoji jedna, izolovana dijagnostička metoda, koja bi mogla obuhvatiti i prikazati sve ove različitosti. Veliki napredak na polju neurotraumatologije ostvaren je uvođenjem CT pregleda u rutinsku kliničku praksu sedamdesetih godina dvadesetog veka. Dalji razvoj neuroimidžing metoda, u prvom redu MRI pregleda, doneo je mogućnosti bolje prostorne rezolucije i kvalitetnijeg prikaza morfoloških struktura. Međutim, razvojem i uvođenjem posebnih sekvenci u MRI pregled, dobili smo mogućnost da osim morfologije vidimo i funkciju, ali i neke metaboličke procese. Na taj način, praktično in vivo, možemo posmatrati i kvantifikovati promene na nivou funkcije nervnih ćelija koje su izazvane dejstvom sile koja nije bila dovoljnog intenziteta da napravi morfološka oštećenja koja bi se vizuelizovala standardnim MRI sekvencama. Ovde se u prvom redu misli na primenu SWI sekvence koja superiorno

prikazuje male zone hemoragije (102) koje se na CT pregledu ne mogu definisati kao i DTI sekvence, primene difuzije i njenih parametara kao pokazatelja mikrostrukturnih promena, pogotovo u beloj masi (103).

Blago TOM predstavlja poseban dijagnostički izazov jer je najčešće nalaz CT pregleda endokranijuma uredan, a kao uredan se veoma često opisuje i nalaz MRI pregleda (104)(105). Treba imati na umu da MRI pregled endokranijuma nakon blagog TOM nije rutinska procedura i da se radi u strogo selektovanim slučajevima, najčešće kod postojanja perzistentnih postkomocionih tegoba. Mnogo češće se MRI endokranijuma ovim povređenima radi u sklopu istraživačkih projekata gde treba biti svestan da se potpuna randomizacija ne može postići i da na rezultate značajno mogu uticati različiti faktori unutar dizajna samog istraživanja.

U čemu se zapravo ogleda značaj primene savremenih neuroimaging metoda? Nedostatak radiološkog nalaza kod blagog TOM ostavlja lekara kliničara u situaciji da dijagnozu postavi samo na osnovu kliničke slike, koja je veoma varijabilna, i nekih kognitivnih poremećaja koje pacijent sam prijavljuje i koji mogu biti motivisani različitim faktorima poput zahteva za kompenzaciju, rentnim momentom i sl. (106)(107).

U MRI protokolu za pregled povređenih uključenih u naše istraživanje smo uneli rutinske sekvence koje se koriste pri pregledu endokranijuma (T1, T2, FLAIR), ali i gore navedene visokosenzitivne sekvence za detekciju difuzne aksonske lezije koja se čini osnovnim patoanatomskim supstratom blagog TOM (108)(109)(110).

Od ukupnog broja povređenih koji su uključeni u ovo istraživanje, kod gotovo 60% je načinjen MRI pregled endokranijuma (37/64 ispitanika). Traumatske lezije moždanog parenhima su pronađene kod 17 ispitanika, što predstavlja 46% od ukupnog broja pregledanih ispitanika. Slične, ranije objavljene serije, navode da je MRI pregled u stanju da detektuje traumatska oštećenja moždanog parenhima kod oko 30% povređenih sa normalnim nalazom CT pregleda glave (40)(71). Data (Datta) prijavljuje pozitivan nalaz MRI pregleda u 11 od ukupno 20 ispitanika uz primenu samo morfoloških sekvenci (T1, T2 i FLAIR) na 1,5T uređaju (111). Li (Lee) sa saradnicima prijavljuje 75% pozitivnih nalaza 3T MRI pregleda u kohorti od 36 povređenih sa kliničkim kriterijumima blagog TOM (112).

Nešto veći procenat povređenih sa pozitivnim nalazom MRI pregleda od onog koji se uobičajeno navodi u literaturi je verovatno posledica selekcije povređenih sa izraženijom kliničkom slikom, odnosno većim brojem tegoba i njihovim naglašenijim intenzitetom. Ovo je

takođe još jedan dokaz u prilog tvrdnji da rezultati istraživanja u oblasti blagog TOM u velikoj meri zavise od selekcije uzorka, jer se u praksi kompletna randomizacija teško može postići.

Još jedan od faktora koji utiče na senzitivnost MRI pregleda jeste protokol pregleda, odnosno selekcija sekvenci koje će se primeniti. Postoje standardizovani protokol koji uključuju sekvence koje prikazuju morfologiju (T1, T2, FLAIR), ali se senzitivnost pregleda u smislu detekcije malih zona hemoragijskih i nehemoragijskih lezija prevashodno u beloj masi (difuzna aksonska lezija ili traumatska aksonska lezija) značajno povećava primenom SWI i DTI sekvenci (41)(102)(39).

U našoj seriji najveći broj lezija (40%) je detektovan upravo na SWI sekvenci što jeste u skladu sa literaturnim navodima (102)(41)(113). Nešto manje senzitivnom se pokazala T2* sekvenca, koja takođe prikazuje razgradne produkte krvarenja, kojom su lezije detektovane kod 32% povređenih.

Nehemoragijske lezije u formi diskretnih zona edema u beloj masi su detektovane na T2 i FLAIR sekvencama u otprilike podjednakom odnosu (24%). Zbog niske senzitivnosti morfoloških sekvenci u detekciji promena u metabolizmu vode i formiranju edema, prednost se daje i akcent se stavlja na primenu DTI sekvence u dijagnostici blagog TOM. DTI daje informacije koje nijedna druga dijagnostička metoda nije u stanju. Ona na današnjem nivou ne može da govori o integritetu pojedinačnih aksona, ali svakako može, na indirektan način, da pruži informaciju o strukturalnom i funkcionalnom integritetu snopova nervnih vlakana u okviru puteva u beloj masi (42)(114)(115).

Detaljni pregledi literature koji su sublimirali najvažnije publikacije iz oblasti primene DTI u blagom TOM u poslednjih 15 godina ukazali su da se najčešće promene u parametrima difuzije (mereno metodom postavljanja ROI – region of interest), uočavaju u predelu kolena, stabla i zavijutka žuljevitog tela kao i u predelu zadnjeg kraka unutrašnje čaure (116).

U tabeli 5.2. komparativno su prikazane vrednosti FA izmerene u našem istraživanju i istraživanjima sa sličnom tematikom drugih autora.

Vrednosti parametara difuzije kod naših ispitanika se delimično uklapaju, ali u nekim segmentima odudaraju u odnosu na slične publikovane radove u literaturi.

Tabela 5.2. Vrednosti frakcione anizotropije kod naše grupe povređenih u predelu kolena žuljevitog tela (CCg), stabla žuljevitog tela (CCb), zavijutka žuljevitog tela (CCs) u komparacijisa sličnim merenjima drugih istraživača (117)(118)(119)

	FA CCg	FA CCb	FA CCs
Karan M, 2016.	0,63	0,70	0,70
Rutgers DR, et al 2008.	0,66	0,51	0,79
Zhang K, et al 2010.	0,65	0,74	0,51
Kraus MF, et al 2007.	0,42	0,50	0,57

Uopšte, postojanje alteracija u parametrima difuzije kod povređenih sa blagim TOM je i dalje kontraverzno pitanje. Inicijalni radovi koji su sprovedeni na kompletnom spektru TOM pokazivali su promene u difuziji kod srednje teških i teških povreda ali ne i kod blagog TOM (119). U daljim istraživanjima nastavili su se kontradiktorni rezultati poput potpunog izostanka alteracije FA i MD kod povređenih sa blagim TOM (118) pa do jasnih zaključaka kako postoje značajne razlike u ovim parametrima između povređenih sa blagim TOM i kontrolne grupe zdravih ispitanika, te da ovi nalazi mogu biti značajan prediktor ishoda (120)(121).

Ovakvi rezultati su verovatno posledica metodoloških i tehnoloških razlika u izvođenju samih studija, odnosno MRI pregleda. U okviru DTI sekvence postoje značajne razlike, ne samo u pogledu jačine magnetnog polja (1,5T ili 3T) već i o broju pravaca akvizicije (20,25 ili 30)(118)(122)(123). Dobijanje kvalitetne DTI sekvence zahteva duže vreme pregleda koje se može skratiti primenom skenera sa jačim magnetnim poljem, ali na račun izraženije distorzije slike (124).

Još jedan faktor koji može uticati na razlike u vrednostima parametara difuzije koje se pojavljuju u publikovanim serijama je i razlika u primenjenim softverima koji se koriste za naknadnu obradu informacija dobijenih primenom difuzionog tenzorskog imidžinga. Iako bi trebalo da budu veoma slični, među ovim softverskim rešenjima postoje određene razlike.

Takođe, veoma je važno pri komparaciji rezultata obratiti pažnju na tehniku kojom su mereni parametri difuzije (ROI, voxel-based, tract-based, whole brain i sl.) (118).

Nakon traumatskog oštećenja mozga mogu se javiti pored fizičkih simptoma takođe i poremećaji na nivou emocija, kognicije, ponašanja i psihosocijalnog funkcionisanja. Ove tegobe su važan i relativno čest izvor privremene onesposobljenosti povređenih. Kao što je već navedeno, najveći broj povređenih sa blagim TOM ima tegobe koje traju kratko i u celosti se povlače bez primene posebnih medicinskih mera (125)(126). Međutim, postoji debata u naučnim krugovima oko povređenih koji tvrde da imaju tegobe koje nakon povređivanja traju više meseci ili godina i koji mogu dovesti do trajnih onesposobljenosti i umanjenja radne sposobnosti i kvaliteta života. Postoje autori koji tvrde da ne beznačajan broj povređenih ("nontrivial minority") ima hronične tegobe nakon blagog TOM (127), ali i autori koji tvrde da je takav broj izuzetno mali poput Ruffa (Ruff) koji navodi da se radi o minimalnom broju ("miserable minority") (128) ili Ajversona (Iverson) koji smatra da je broj takvih pacijenata manji od 5% ukupnog broja povređenih sa blagim TOM (30).

Da li zapravo postoji perzistentni postkomocioni sindrom? Da li on zadovoljava definiciju sindroma? Da li su tegobe koje se u okviru njega javljaju posledica blagog traumatskog oštećenja mozga ili su posledica nekih drugih objektivnih i subjektivnih okolnosti (posttraumatski stresni poremećaj, premorbidna struktura ličnosti, kompenzacija, litigacija i sl.)? Možda najsvеobuhvatniji koncept ovih izuzetno kompleksnih uticaja daju Silver i Arciniegas (Silver i Arciniegas) koji smatraju da su posttraumatski neurološki i psihološko/psihijatrijski poremećaji nakon TOM predstavljaju kompleksnu interakciju između faktora (Tabela 5.3) koji su postojali pre povređivanja, karakteristika same povrede i na kraju faktora koji se javljaju nakon povređivanja(129).

Tabela 5.3 *Faktori koji utiču na pojavu posttraumatskih neuroloških i psihološko-psihijatrijskih poremećaja kod povređenih sa TOM*

Preegzistirajući faktori	Traumatsko oštećenje mozga – karakterisitike lezije	Psihosocijalni uticaji nakon povređivanja
Starost	Vrsta lezije	Socijalna podrška
Pol	Lokalizacija lezije	Pravovremena medicinska pomoć
Genetski uticaj	Broj lezija	Aдекватna rehabilitacija
Prvobitni kognitivni status	Stepen oštećenja nervnog tkiva	Socioekonomski status
Psihijatrijski poremećaji		Medikolegalne implikacije povređivanja
Zloupotreba psihoaktivnih supstanci		
Socioekonomsko okruženje		
Rizično ponašanje		

Ovi autori hipotetišu da karakteristike TOM dovode do pojave fizičkih tegoba, ali i poremećaja na nivou kognicije, emocija i ponašanja. Preegzistirajući faktori modifikuju razvoj poremećaja u svim navedenim domenima, dok poremećaj u bilo kom od ovih domena može izazvati ili modifikovati nastanak poremećaja u nekom drugom domenu. Kao primer može poslužiti situacija u kojoj pojava depresije pogoršava kogniciju, povećava agitiranost i agresivnost, povećava broj i intenzitet fizičkih tegoba i sl. Psihosocijalni uslovi nakon povređivanja takođe utiču na pojavu, dužinu trajanja i remisiju neuroloških i psihičkih poremećaja nakon TOM (129).

U našem ispitivanju, procenu postojanja poremećaja na nivou kognitivnih funkcija, postojanja depresivnih obeležja i procenu kvaliteta života, načinili smo sprovođenjem predefinisane, standardizovane baterije neuropsiholoških testova mesec dana nakon povređivanja i narednim testiranjem nakon 6-9 meseci. Razlika između prvog i drugog testiranja je ukazala da ne postoje statistički značajne razlike u analiziranim kognitivnim varijablama, osim u varijablama koje se odnose na fonemsku fluentnost i perseverativnih odgovora na WSCT. Bolje postignuće u fonemskoj fluentnosti i smanjeni broj perseverativnih odgovora tokom drugog merenja prvenstveno govori u prilog oporavka egzekutivnih, a zatim i govornih funkcija. Ovakav nalaz je u skladu sa mnogobrojnim literaturnim navodima koji govore da je postojanje kognitivnih oštećenja prisutno u prvim danima nakon blagog TOM (130)(131)(132)(45)(52), ali da se nakon

5-10 dana nalaz u celosti normalizuje ukoliko su u pitanju sportske povrede (131)(132)(133). Ukoliko se radi o povređenima koji povredu nisu zadobili baveći se sportom, već na neki drugi način, rezultati njihovih neuropsiholoških testova ne detektuju poremećaje nakon 1-3 meseca (134)(135), kao i nakon godinu dana u prospektivnim studijama (49). Takođe, analize svih domena kvaliteta života primenom SF-36 upitnika nisu se značajno razlikovale između inicijalnog i ponovljenog testiranja, što je u skladu sa rezultatima najskorijih istraživanja koja navode da se kod blagog TOM, posle godinu dana, dostižuvrednosti koje su komparabilne sa normativima (136).

Rezultati procene afektivnog statusa primenom BDI-II nisu pokazali prisustvo statistički značajne razlike u stepenu depresivnosti između dva merenja, iako je ovaj test potvrđen kao validan u proceni da li povređeni nakon TOM zahtevaju dalje ispitivanje u pravcu postojanja depresivnog poremećaja (137). Bombardier (Bombardier) sa saradnicima prijavljuje preko 53% povređenih, u kohorti koju su sačinjavali povređeni sa blagim, srednje teškim i teškim TOM, koji su unutar godinu dana od povređivanja razvili simptome depresivnog poremećaja ličnosti(138). Kada je reč o povređenim sa blagim TOM, procenjuje se da oko 18% povređenih razvije psihijatrijsko oboljenje unutar godinu dana od povređivanja. Najčešći psihijatrijski problem predstavlja depresivni poremećaj koji se javio kod 13,9% povređenih unutar godinu dana od povređivanja, što je značajno češće od incidence u opštoj populaciji koja se kreće od 2,1% - 9,4% (139)

Bez obzira da li se radi o malom broju povređenih ili je taj broj pacijenata iako mali, ne beznačajan, veoma je važno pravovremeno identifikovati ove pacijente kako bi im se ukazala adekvatna pomoć. Bilo da se radi o edukaciji, savetovanju ili farmakoterapiji, pravovremena intervencija ubrzava i olakšava oporavak, ali i smanjuje verovatnoću nastanka perzistentnih tegoba.

Budući da su brojna istraživanja i istudije ukazali da postoji razlika u neuropsihološkom nalazu između povređenih sa blagim TOM i kontrolne grupe zdravih, naše istraživanje je bilo koncipirano na način da te razlike pronađemo unutar grupe povređenih sa blagim TOM koju smo delili prema različitim kliničkim ili radiološkim kriterijumima. Na ovaj način smo pokušali da identifikujemo koji bi to pojedinačni parametri, dostupni u svakodnevom kliničkom radu, mogli da ukažu na postojanje većeg rizika za razvoj neuropsiholoških posledica kod povređenih sa blagim TOM.

Kada smo formirali grupe u odnosu na postojanje, odnosno nepostojanje intrakranijalne traumatske lezije na MRI pregledu, praktično uporedivši blago i komplikovano blago TOM, utvrdili smo da statistički značajna razlika postoji samo na varijabli rekognicija liste B sa Rejvogov testa verbalnog učenja. Ispitanici sa traumatskom intrakranijalnom lezijom su na ovom merenju pokazali lošije prosečno postignuće što može govoriti u prilog oštećenjammnestičkih funkcija kod ovih ispitanika. Istraživanja Mekalistera (McAllister) primenom funkcionalne MRI ukazuju na postojanje poremećaja u obrascima upamćivanja u periodu nakon povređivanja, čak i kod osoba čiji su rezultati neuropsiholoških ispitivanja bili ocenjeni kao normalni (140)(141).

Analiza postignuća na različitim merama kognitivnog statusa unutar grupa povređenih sa GCS skorom 13 i 14 sa jedne strane, i povređenih sa GCS skorom 15, sa druge strane pokazala je da postoje statistički značajne razlike na nivou opšte kognitivne efikasnosti, sposobnosti verbalnog pamćenja, pažnje i egzekutivnih funkcija. Bolje postignuće u svim navedenim kognitivnim merama imali su povređeni sa lošijim inicijalnim kliničkim i neurološkim statusom.

Statistička analiza postignuća na testovima za procenu kognitivnih funkcija između grupe povređenih koji su imali amneziju u trajanju kraćem od 30 minuta (prva grupa) i povređenih koji su imali amneziju u trajanju dužem od 30 minuta takođe je pokazala postojanje značajne razlike na sledećim merama: sposobnost verbalnog upamćivanja, pažnja i koncentracija i egzekutivne funkcije. U ovom slučaju bolje postignuće su za sve pobrojane mere imali povređeni sa dužim trajanjem amnezije.

Budući da je logična pretpostavka da će lošija postignuća imati povređeni sa lošijim kliničkim statusom i dužim trajanjem amnezije, pokušali smo da objasnimo ove, naizgled nelogične, rezultate analizom premorbidnog statusa ispitanika. Pokazalo se da u grupi povređenih sa lošijim kliničkim nalazom (GCS skor 13 i 14) imamo čak 63% visoko obrazovanih ispitanika, dok je u grupi sa boljim kliničkim nalazom (GCS 15) samo 15% visoko obrazovanih.

Takođe, u grupi povređenih sa dužim trajanjem amnezije je bilo 56% visoko obrazovanih ispitanika, dok je u grupi sa kraćim trajanjem amnezije ovaj procenat bio dvostruko manji.

Ako se oslonimo na ranije pomenuti koncept Silvera i Arciniegasa (129), objašnjenje bismo mogli potražiti u pretpostavci da je kognitivni status ispitanika iz grupa sa lošijim kliničkim statusom i dužim trajanjem amnezije pre povređivanja bio na višem nivou, što indirektno možemo zaključiti prema nivou obrazovanja. Takođe, prema navedenom konceptu, životna dob je, pored nivoa obrazovanja, jedan od faktora koji može uticati na pojavu i stepen

neurpsiholoških posledica kod povređenih sa blagim TOM. Grupa sa lošijim kliničkim statusom i boljim postignućem na neuropsihološkim testovima je u proseku gotovo 7 godina mlađa od druge grupe sa kojom je poređena.

Još jedan od načina da se objasne rezultati koje smo dobili analizirajući našu grupu ispitanika jeste primena koncepta "kognitivne rezerve". U poslednjih gotovo dve decenije ovaj koncept je prisutan u literaturi (142), i u početku je bio primenjivan i testiran na neurodegenerativnim bolestima (143). Koncept je inicijalno predložen kako bi se objasnila disproporcija između nivoa moždanog oštećenja i njegovih kliničkih manifestacija. Kognitivna rezerva predstavlja interindividualne razlike u obradi i izvršavanju zadataka (u smislu kapacitativnosti, fleksibilnosti, efikasnosti) koje pojedincima dozvoljavaju da bolje podnesu moždano oštećenje(144). Predložene komponente kognitivne rezerve su neuronalna rezerva i neuronalna kompenzacija, ali je njihova teorijska osnova izvan polja interesovanja ovog rada.

Nakon primene na polju neurodegenerativnih oboljenja, kognitivna rezerva je u proteklih nekoliko godina proučavana i kod pacijenata sa cerebrovaskularnim bolestima i TOM. Prvi pregledni članci ukazuju da su rezultati na ovom polju i dalje insuficijentni i savetuju neke smernice za dalja istraživanja (145).

Šnajder (Schneider) sa saradnicima je u svojoj seriji povređenih sa srednje teškim i teškim TOM pokazao da je broj godina obrazovanja izuzetno snažan prediktivni faktor u smislu postizanja potpunog oporavka godinu dana nakon povređivanja. U ovom istraživanju se takođe navodi da kognitivna rezerva može biti izuzetno važan faktor koji utiče na neuronalnu adaptaciju i oporavak nakon TOM (146).

U pogledu procene kvaliteta života i prisustva depresivnih obeležja nisu nađene statistički značajne razlike poređenjem ovih grupa povređenih, izuzev što su povređeni sa trajanjem amnezije kraćim od 30 minuta češće prijavljivali prisustvo bola kao jednog od domena kvaliteta života na SF-36 testu.

Grupa ispitanika koji su povredu zadobili u saobraćajnim nezgodama je imala bolje prosečno postignuće u pogledu sposobnosti neposrednog upamćivanja, pažnje i koncentracije u odnosu na grupu povređenih koji su povrede zadobili drugačijim mehanizmom. Takođe, povređeni u saobraćajnim nezgodama su češće prijavljivali umor i niži nivo emocionalnog blagostanja kao domene skale kvaliteta života.

Analizom postojanja korelacije između parametara difuzije dobijenih difuzionim tenzorskim imidžingom i rezultata neuropsihološkog testiranja utvrdili smo postojanje negativne korelacije između vrednosti frakcije anizotropije i srednje difuzivnosti na nekim od analiziranih anatomskih lokalizacija i govorne funkcije, mnestičke funkcije kao i pažnje i koncentracije.

Positivna korelacija je utvrđena između parametara difuzije u predelu zadnjeg kraka unutrašnje čaure i pažnje, koncentracije i mnestičkih funkcija.

Iako postoje studije, poput Krausove iz 2007. godine, koje navode postojanje značajne (negativne) korelacije između vrednosti frakcije anizotropije u predelu trunkusa i spenijuma žuljevitog tela i egzekutivnih i mnestičkih funkcija (119), najveći broj studija koje su se bavile ovom temom dao je nekonzistentne i oprečne nalaze i rezultate.

Vada (Wada) sa saradnicima je zaključio, analizirajući seriju od 51 povređenog sa blagim TOM, bez morfoloških lezija na konvencionalnom MRI pregledu mozga, da postoje određeni regioni sa abnormalnostima na nivou integriteta bele mase, koji su moguće povezani sa kognitivnim deficitom detektovanim kod povređenih. Autor se pritom ograđuje, rekavši da definitivna korelacija kliničkog nalaza i patoanatomskog nalaz na DTI tek treba da bude rasvetljena (147).

Iako postoji relativno veliki broj radova koji su pronašli korelaciju između abnormalnosti na nalazu DTI i neuropsiholoških konsekvenci blagog TOM, lokalizujući pritom lezije prvenstveno u regiji frontalnog korteksa, prednjeg dela korone radijate, žuljevitom telu i pojedinim putevima u beloj masi, neophodne su dalje, metodološki konzistentnije studije kako bi se dobili rezultati dovoljno pouzdani da bi se mogli naći u svakodnevnoj kliničkoj primeni.

Sama tehnika procene morfološkog i funkcionalnog integriteta bele mase metodom difuzionog tenzorskog imidžinga je podložna brojnim metodološkim razlikama o kojima je prethodno bilo reči. Zbog toga se i rezultati dobijeni ovom tehnikom mogu razlikovati, nekada čak i dijametralno. Bazarian (Bazarian) sa saradnicima je objavio rezultate studije u kojoj je poredio vrednosti frakcije anizotropije kod povređenih sa blagim TOM i kontrolne grupe koju su činili povređeni sa izolovanim povredama lokomotornog sistema, i pokazao značajno više vrednosti FA u posteriornom delu žuljevitog tela kod povređenih sa blagim TOM (104). Slične rezultate objavio je i Majer (Mayer) sa saradnicima, koji je osim u predelu žuljevitog tela povišene vrednosti FA pronašao i u nekim od puteva u levoj velikomoždanoj hemisferi. Nasuprot njima, Afranakis (Afranakis) i Rudžers (Rutgers) su prijavili značajno niže vrednosti FA u

predelu žuljevitog tela i unutrašnje čaure kod povređenih sa blagim TOM u odnosu na kontrolnu grupu (148)(117).

Ovako oprečni rezultati bazičnih pokazatelja difuzije na kojima počiva dalja analiza i utvrđivanje korelacije sa eventualnim neuropsihološkim posledicama, nedvosmisleno vode i do oprečnih zaključaka.

Naša studija zbog malog broja ispitanika, i relativno malog broja analiziranih zona, nema dovoljnu statističku snagu kako bi se izveli pouzdani zaključci, što ostavlja mesta za dalje analize i unapređenja u smislu povećanja broja ispitanika, analize nekih drugih anatomskih regija supra i infratentorijalno, komparacija sa nalazima adekvatne kontrolne grupe i sl.

6. Zaključak

Traumatsko oštećenje mozga predstavlja jedan od najvećih savremenih medicinskih izazova koji se nameće zbog svoje visoke incidence, dijagnostičkih i terapijskih problema, ali i potencijalno lošeg ishoda i visokih troškova rehabilitacije i resocijalizacije povređenih. Povređeni sa blagim traumatskim oštećenjem mozga čine najveći broj povređenih iz ove kategorije, što ovom kliničkom entitetu dodatno daje na važnosti, bez obzira što najveći broj povređenih sa blagim TOM ima dobar ishod. Patofiziološka osnova koja podrazumeva promene na nivou propustljivosti bazalne membrane, jonski šift, smanjen protok krvi kroz mozak, oštećenje neurotransmisije i neuravnotežen ćelijski metabolizam ostavlja mogućnost za postepeni potpuni oporavak budući da mozak podleže dinamičnim restorativnim procesima. Sa druge strane, navedeni patofiziološki procesi mogu dovesti do definitivnih strukturnih promena na nivou neurona koje se mogu završiti apoptozom. Ovo se smatra patofiziološkom i patoanatomskom osnovom zategobe koje mogu trajati duže od 3 meseca, pa i duže od godinu dana, a koje jedan broj povređenih prijavljuje. Pored ove činjenice, relativno visok procenat komplikovanih blagih TOM u grupi povređenih kojima je načinjen MRI pregled endokranijuma, kao i preliminarni rezultati koji govore u prilog vezi između ponavljanih blagih TOM i hroničnih neurodegenerativnih promena nameće obavezu za daljim istraživanjem na ovom polju.

Najvažniji zaključci koji se mogu izvesti iz rezultata našeg istraživanja su sledeći:

- Kod nešto manje od polovine povređenih sa blagim TOM i negativnim inicijalnim nalazom CT pregleda glave dijagnostikovano je postojanje traumatskih intrakranijalnih lezija MRI pregledom endokranijuma.
- Najsenzitivnije sekvence u sklopu MRI pregleda su SWI i T2* sekvence kojima se otkrivaju veoma diskretni depoziti razgradnih produkata krvi.
- Povređeni sa MRI detektabilnom intrakranijalnom traumatskom lezijom imaju lošije postignuće na rekogniciji liste B Rejovog testa verbalnog učenja u odnosu na povređene iz grupe bez intrakranijalne traumatske lezije. U ostalim ispitivanim kognitivnim aspektima nije pronađena značajna razlika među navedenim grupama.

- Nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u različitim domenima kvaliteta života i afektivnog statusa između grupe povređenih sa traumatskom intrakranijalnom lezijom i grupe povređenih bez traumatske intrakranijalne lezije.
- Analizirani klinički i radiološki parametri ne mogu se samostalno upotrebljavati kao pojedinačni prediktori lošeg neuropsihološkog ishoda nakon blagog TOM.
- Rezultati neuropsiholoških testova ukazuju na poboljšanje rezultata između prvog i drugog testiranja u pogledu određenih aspekata egzekutivnih i govornih funkcija. Na drugim analiziranim kognitivnim domenima nije utvrđena značajna razlika.
- Nije utvrđena statistički značajna razlika u afektivnom statusu u i analiziranim domenima kvaliteta života povređenih između dva testiranja.
- Postoje značajne korelacije između parametara difuzije molekula vode na specifičnim mestima unutar velikog mozga i postignuća na neuropsihološkom testiranju, ali je definitivnu vezu kliničkog i neuropsihološkog nalaza i poremećaja ultrastrukture i funkcije bele mase detektovane difuzionim tenzorskim imidžingom neophodno dodatno proučavati.

Ovo istraživanje je potvrdilo radnu hipotezu da postoji pozitivna korelacija nekih radioloških parametara sa rezultatima neuropsiholoških ispitivanja kod povređenih sa blagim traumatskim oštećenjem mozga.

Takođe je potvrđena hipoteza da jedan broj povređenih sa kliničkim nalazom karakterističnim za blago TOM i negativnim nalazom CT pregleda endokranijuma može imati određene neuropsihološke posledice.

Rezultati studije se mogu iskoristiti za bolje razumevanje blagog TOM u smislu lakšeg rešavanja dijagnostičkih dilema, kreiranje efikasnijih dijagnostičkih protokola i preciznije procene ishoda nakon povređivanja ove vrste. Ovi rezultati takođe mogu biti polazna osnova za dalje istraživanje, pogotovo u pravcu optimizacije primene savremenih dijagnostičkih procedura poput difuzionog tenzorskog imidžinga, ali i ispitivanje veze između promena u parametrima difuzije u velikomoždanim strukturama, kliničkog i neuropsihološkog nalaza.

7. Literatura

1. Steyerberg E, Mushkudiani N, Perel P. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Med.* 2008; 5(8).
2. Niedzwecki C, Marwitz J, Ketchum JM. Traumatic brain injury: a comparison of inpatient functional outcomes between children and adults. *J Head Trauma Rehabil.* 2008; 23(4): 209-19.
3. Critchley G, Memon A. Head Injury: A multidisciplinary approach. In: Whitfield P, Thomas E, Summers F, Whyte M, Hutchinson P, editors. *Head Injury: A multidisciplinary approach.* Cambridge: Cambridge University Press; 2009. p. 1–10.
4. Vuleković P, Popović Lj, Papić V. Kraniocerebralne povrede. In: Vuleković P, Cigić T, Kojadinović Ž, editors. *Osnove neurohirurgije.* Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2012. p. 69-100.
5. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet.* 1974; 2(7872): 81-4.
6. Meaney DF, Olvey SE, Gennarelli TA. Biomechanical basis of traumatic brain injury. In: Winn RH, editor. *Youmans Neurological Surgery.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 3277-87.
7. Marshall L, Marshall S, Klauber M, van Berkum Clark M, Eisenberg H, Jane J, et al. A new classification of head injury based on computerized tomography. *J Neurosurg.* 1991; 75(Special Supplements): S14-S20.
8. CENTER-TBI [homepage on the Internet]. Antwerpen: CENTER-TBI; 2014 [cited 2015 Nov 14]. Available from: <https://www.center-tbi.eu/project/background>.

9. Lee Y, Kwon S. A more detailed classification of mild head injury in adults and treatment guidelines. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009; 46(5): 451–8.
10. Servadei F, Teasdale G, Merry G. Defining acute mild head injury in adults: a proposal based on prognostic factors, diagnosis, and management. *J Neurotraum.* 2001; 18(7): 657–64.
11. Carroll L, Cassidy J, Holm L, Kraus J, Coronado V. Methodological issues and research recommendations for mild traumatic brain injury: the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med.* 2004; 43 (Suppl): S113-25.
12. Vos PE, Battistin L, Birbamer G, Gerstenbrand F, Potapov A, et al. EFNS guideline on mild traumatic brain injury: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2002; 9(3): 207-19.
13. Mild Traumatic Brain Injury Committee of the Head Injury Interdisciplinary Special Interest Group of the American Congress of Rehabilitation Medicine. Definition of mild traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehab.* 1993; 8(3): 86-67.
14. Pardini J, Bailes J, Maroon J. Mild traumatic brain injury in adults and concussion in sports. In: Winn H, editor. *Youmans Neurological Surgery.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 3380-9.
15. Roozenbeek B, Maas A, Menon D. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol.* 2013; 9: 231-6.
16. Schouten J, Maas A. Epidemiology of traumatic brain injury. In: Winn H, editor. *Youmans Neurological Surgery.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 3270-6.
17. Hyder A, Wunderlich C, Puvanachandra P, Gururaj G, Kobusingye O. The impact of traumatic brain injuries: A global perspective. *Neurorehabilitation.* 2007; 22(5): 341–53.
18. Mushkudiani N, Engel D, Steyerberg E, Butcher I, Lu J, Marmarou A, et al. Prognostic value of demographic characteristics in traumatic brain injury: results from the IMPACT

- study. *J Neurotraum.* 2007; 24(2): 259-69.
19. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg E, Lingsma H, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir (Wien).* 2015; 157(10): 1683-96.
 20. Langlois JA, Sattin RW. Traumatic brain injury in the United States: research and programs of the Centers for disease control and prevention (CDC). *J Head Trauma Rehab.* 2005; 20(3): 187-8.
 21. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien).* 2006; 148(3): 255-68.
 22. Centers for disease control and prevention. Report to Congress on Traumatic Brain Injury in the United States: Epidemiology and Rehabilitation. Atlanta, GA.: National Center for Injury Prevention and Control, Division of Unintentional Injury Prevention; 2014.
 23. Menon D, Schwab K, Wright D, Maas A. Position statement: definition of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehab.* 2010; 91: 1637-40.
 24. Bigler E. Neuroimaging in mild traumatic brain injury. *Psychol Inj Law.* 2010; 3(1): 36-49.
 25. Stålnacke B, Björnstig U, Karlsson K, Sojka P. One-year follow-up of patients with mild traumatic brain injury: post-concussion symptoms, disabilities and life satisfaction at follow-up in relation to serum levels of S-100B and neuron-specific enolase in acute phase. *J Rehabil Med.* 2005; 37(5): 300-5.
 26. Giza C, Hovda D. The neurometabolic cascade of concussion. *J Athl Training.* 2001; 36(3): 228-35.
 27. Giza C, Hovda D. The new neurometabolic cascade of concussion. *Neurosurgery.* 2014; 75(4): S24-33.

28. Sosin D, Sniezek J, Thurman D. Incidence of mild and moderate brain injury in the United States, 1991. *Brain Injury*. 1996; 10(1): 47-54.
29. Borg J, Holm L, Cassidy J, Peloso P, Carroll L, von Holst H, et al. Diagnostic procedures in mild traumatic brain injury: results of the WHO collaborating centre task force on mild traumatic brain injury. *J Rehabil Med*. 2004; 43 (Suppl): S61-75.
30. Iverson G. Outcome from mild traumatic brain injury. *Curr Opin Psychiatr*. 2005; 18(3): 301-17.
31. Stiell I, Wells G, Vandemheen K, Clement C, Lesiuk H, Laupacis A, et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lancet*. 2001; 357(9266): 1391-6.
32. Ingebrigtsen T, Romner B, Kock-Jensen C. Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild, and moderate head injuries. The Scandinavian Neurotrauma Committee. *J Trauma*. 2000; 48(4): 760-6.
33. Haydel M, Preston C, Mills T, Luber S, Blaudeau E, DeBlieux P. Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *New Engl J Med*. 2000; 343: 100-5.
34. Papa L, Stiell I, Clement C, Pawlowicz A, Wolfram A, Braga C, et al. Performance of the Canadian CT Head Rule and the New Orleans Criteria for predicting any traumatic intracranial injury on computed tomography in a United States Level I trauma center. *Acad Emerg Med*. 2012; 19(1): 2-10.
35. Smits M, Dippel D, Houston G, Wielopolski P, Koudstaal P, Hunink M, et al. Postconcussion syndrome after minor head injury: brain activation of working memory and attention. *Hum Brain Mapp*. 2009; 30(9): 2789-803.
36. Jagoda A, Bazarian J, Bruns JJ, Cantrill S, Gean A, Howard P, et al. Clinical policy: neuroimaging and decisionmaking in adult mild traumatic brain injury in the acute setting. *Ann Emerg Med*. 2008; 52(6): 714-48.

37. Saboori M, Ahmadi J, Farajzadegan Z. Indications for brain CT scan in patients with minor head injury. *Clin Neurol Neurosur.* 2007; 109(5): 399-405.
38. Niogi S, Mukherjee P. Diffusion tensor imaging of mild traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehab.* 2010; 25(4): 241-55.
39. Mittl R, Grossman R, Hiehle J, Hurst R, Kauder D, Gennarelli T, et al. Prevalence of MR evidence of diffuse axonal injury in patients with mild head injury and normal head CT findings. *Am J Neuroradiol.* 1994; 15(8): 1583-9.
40. Tong K, Ashwal S, Holshouser B, Nickerson J, Wall C, Shutter L, et al. Diffuse axonal injury in children: clinical correlation with hemorrhagic lesions. *Ann Neurol.* 2004; 56(1): 36-50.
41. Pierpaoli C, Basser P. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med.* 1996; 36(6): 893-906.
42. Shenton M, Hamoda H, Schneiderman J, Bouix S, Pasternak O, Rathi Y, et al. A review of magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging findings in mild traumatic brain injury. *Brain Imaging Behav.* 2012; 6(2): 137-92.
43. Zetterberg H, Smith D, Blennow K. Biomarkers of mild traumatic brain injury in cerebrospinal fluid and blood. *Nat Rev Neurol.* 2013; 9(4): 201-10.
44. Macciocchi S, Barth J, Alves W, Rimel R, Jane J. Neuropsychological functioning and recovery after mild head injury in collegiate athletes. *Neurosurgery.* 1996; 39(3): 510-4.
45. McCrory P, Ariens T, Berkovic S. The nature and duration of acute concussive symptoms in Australian football. *Clin J Sport Med.* 2000; 10(4): 235-8.
46. Lowdon I, Briggs M, Cockin J. Post-concussional symptoms following minor head injury. *Injury.* 1989; 20(4): 193-4.
47. Paniak C, Reynolds S, Toller-Lobe G, Melnyk A, Nagy J, Schmidt D. A longitudinal

- study of the relationship between financial compensation and symptoms after treated mild traumatic brain injury. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2002; 24(2): 187-93.
48. Dikmen S, Machamer J, Winn H, Temkin N. Neuropsychological outcome at 1-year post head injury. *Neuropsychology*. 1995; 9(1): 80–90.
49. Binder L, Rohling M. Money matters: a meta-analytic review of the effects of financial incentives on recovery after closed-head injury. *Am J Psychiat*. 1996; 153(1): 7-10.
50. Carroll LJ, Cassidy J, Peloso P, Borg J, von Holst H, Holm L, et al. Prognosis for mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med*. 2004; 43(suppl): S84-105.
51. McCrea M, Guskiewicz K, Marshall S, Barr W, Randolph C, Cantu R, et al. Acute effects and recovery time following concussion in collegiate football players: The NCAA Concussion Study. *JAMA*. 2003; 290(19): 2556-63.
52. Belanger H, Vanderploeg R. The neuropsychological impact of sports-related concussion: A meta-analysis. *J Int Neuropsych Soc*. 2005; 11(4): 345-7.
53. Schretlen D, Shapiro A. A quantitative review of the effects of traumatic brain injury on cognitive functioning. *Int Rev Psychiatr*. 2003; 15(4): 341-9.
54. Deb S, Lyons I, Koutzoukis C, Ali I, McCarthy G. Rate of psychiatric illness 1 year after traumatic brain injury. *Am J Psychiat*. 1999; 156(3): 374-8.
55. Vanderploeg R, Curtiss G, Belanger H. Long-term neuropsychological outcomes following mild traumatic brain injury. *J Int Neuropsych Soc*. 2005; 11(3): 228-36.
56. Mathias J, Bell J, Bigler E. Neuropsychological and information processing deficits following mild traumatic brain injury. *J Int Neuropsych Soc*. 2004; 10(2): 286-97.
57. Folstein M, Folstein S, McHugh P. Mini-Mental State: A practical method for grading the state of patients. *J Psychiatr Res*. 1975; 12(3): 189-98.

58. Kosaka B. Neuropsychological assessment in mild traumatic brain injury: A clinical overview. *BCMJ*. 2006; 48(9): 447-52.
59. Lezak M, Howieson D, Loring D. *Neuropsychological Assessment*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2004.
60. Reitan R. Validity of the Trail Making Test as an indication of organic brain damage. *Percept Motor Skills*. 1958; 8: 271-6.
61. Strauss E, Sherman E, Spreen O. *Compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006.
62. Goodglass H, Kaplan E. *Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE)*. 1st ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1983.
63. Lezak M. *Neuropsychological Assessment*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1995.
64. Rey A. L. *‘examen clinique en psychologie: Clinical tests in psychology*. 2nd ed. Paris: Presses Universitaires de France; 1964.
65. Osterrieth P. Filetest de copie d'une figure complex: Contribution a l'etude de la perception et de la memoire [The test of copying a complex figure: A contribution to the study of perception and memory]. *Archives de Psychologie*. 1944; 30: 286-356.
66. Heaton R. *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa: Psychological assessment resources inc; 1981.
67. Wechsler D. *Manual for the Wechsler Memory Scale-Revised*. San Antonio : The Psychological Corporation; 1987.
68. Ware JJ, Kosinski M, Bayliss M, McHorney C, Rogers W, Raczek A. Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary

- measures: summary of results from the Medical Outcomes Study. *Med Care.* 1995; 33(Suppl 4): S264-79.
69. Beck A, Steer R, Brown G. *Manual for the Beck Depression Inventory-II.* San Antonio: The Psychological Corporation; 1996.
70. Yuh E, Mukherjee P, Lingsma H, Yue J, Ferguson A, Gordon W, et al. Magnetic resonance imaging improves 3-month outcome prediction in mild traumatic brain injury. *Ann Neurol.* 2013; 73(2): 224-35.
71. Thurman D, Alverson C, Dunn K, Guerrero J, Sniezek J. Traumatic brain injury in the United States: A public health perspective. *J Head Trauma Rehab.* 1999; 14(6): 602-15.
72. Numminen H. The incidence of traumatic brain injury in an adult population-how to classify mild cases? *Eur J Neurol.* 2011; 18(3): 460-4.
73. Mauritz W, Wilbacher I, Majdan M, Leitgeb J, Janciak I, Brazinova A, et al. Epidemiology, treatment and outcome of patients after severe traumatic brain injury in European regions with different economic status. *Eur J Public Health.* 2008; 18(6): 575-80.
74. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg E, Lingsma H, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir (Wien).* 2015; 157(10): 1683-96.
75. Foulkes M, Eisenberg M, Jane A. The Traumatic Coma Data Bank: design, methods and baseline characteristics. *J Neurosurg.* 1991; 75(Suppl 2): S8-13.
76. Murray L, Teasdale G, Murray G, Miller D, Pickard J, Shaw M. Head injuries in four British neurosurgical centres. *Br J Neurosurg.* 1999 ; 13(6): 564-9.
77. Murray G, Teasdale G, Braakman R, Cohadon F, Dearden M, Iannotti F, et al. The European Brain Injury Consortium survey of head injuries. *Acta Neurochir (Wien).* 1999;

- 141(3): 223-36.
78. Andriessen T, Horn J, Franschman G, van der Naalt J, Haitsma I, Jacobs B, et al. Epidemiology, severity classification, and outcome of moderate and severe traumatic brain injury: a prospective multicenter study. *J Neurotraum.* 2011; 28(10): 2019-31.
79. Rusnak M, Janicak I, Majdan M, Wilbacher I, Mauritz W; Investigators ASTS. Severe traumatic brain injury in Austria I: introduction to the study. *Wien Klin Wochenschr.* 2007; 119(1-2): 23-8.
80. Stocchetti N, Paternò R, Citerio G, Beretta L, Colombo A. Traumatic brain injury in an aging population. *J Neurotraum.* 2012 Apr; 29(6): 1119-25.
81. Mushkudiani N, Engel D, Steyerberg E, Butcher I, Lu J, Marmarou A, et al. Prognostic value of demographic characteristics in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotraum.* Feb; 24(2): 259-69.
82. Brainline.org [homepage on the Internet]. Arlington: Brainline.org; 2008 [cited 2016 May 5]. Available from: http://www.brainline.org/content/2008/10/tbi-research-review-return-work-after-traumatic-brain-injury_pageall.html.
83. Cancelliere C, Kristman V, Cassidy J, Hincapié C, Côté P, Boyle E, et al. Systematic review of return to work after mild traumatic brain injury: results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Arch Phys Med Rehab.* 2014; 95(Suppl 3): S201-9.
84. Wäljas M, Iverson G, Lange R, Liimatainen S, Hartikainen K, Dastidar P, et al. Return to work following mild traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehab.* 2014; 29(5): 443-50.
85. Hyder A, Wunderlich C, Puvanachandra P, Gururaj G, Kobusingye O. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *Neurorehabilitation.* 2007; 22(5): 341-53.
86. Andelic N, Sigurdardottir S, Brunborg C, Roe C. Incidence of hospital-treated traumatic

- brain injury in the Oslo population. *Neuroepidemiology*. 2008; 30(2): 120-8.
87. Heskestad B, Baardsen R, Helseth E, Romner B, Waterloo K, Ingebrigtsen T. Incidence of hospital referred head injuries in Norway: a population based survey from the Stavanger region. *Scand J Trauma Resus*. 2009; 17(1).
88. Rickels E, von Wild K, Wenzlaff P. Head injury in Germany: A population-based prospective study on epidemiology, causes, treatment and outcome of all degrees of head-injury severity in two distinct areas. *Brain Injury*. 2010; 24(12): 1491-504.
89. Firsching R, Woischneck D. Present status of neurosurgical trauma in Germany. *World J Surg*. 2001; 25(9): 1221-3.
90. Servadei F, Antonelli V, Betti L, Chierigato A, Fainardi E, Gardini E, et al. Regional brain injury epidemiology as the basis for planning brain injury treatment. The Romagna (Italy) experience. *J Neurosurg Sci*. 2002; 46(3-4): 111-9.
91. Ferrari R, Obelieniene D, Russell A, Darlington P, Gervais R, Green P. Symptom expectation after minor head injury. A comparative study between Canada and Lithuania. *Clin Neurol Neurosur*. 2001; 103(3): 184-90.
92. Elmark Andersson E, Emanuelson I, Björklund R, Stålhammar D. Mild traumatic brain injuries: the impact of early intervention on late sequelae. A randomized controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)*. 2007; 149(2): 151-9.
93. Jennett B, MacMillan R. Epidemiology of head injury. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981; 282(6258): 101-4.
94. Stuss D, Binns M, Carruth F, Levine B, Brandys C, Moulton R. The acute period of recovery from traumatic brain injury: posttraumatic amnesia or posttraumatic confusional state? *J Neurosurg*. 1999; 90(4): 635-43.
95. Crovitz H, Horn R, Daniel W. Inter-relationships among retrograde amnesia, post-traumatic amnesia, and time since head injury: a retrospective study. *Cortex*. 1983; 19(3):

407-12.

96. Luoto T, Iverson G, Losoi H, Wäljas M, Tenovuo O, Kataja A. Clinical correlates of retrograde amnesia in mild traumatic brain injury. *Brain Injury*. 2015; 29(5): 565-72.
97. Hart T, Novack T, Temkin N, Barber J, Dikmen S, Diaz-Arrastia R, et al. Duration of posttraumatic amnesia predicts neuropsychological and global outcome in complicated mild traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehab*. 2015 Jan 29. [Epub ahead of print].
98. Al-Ozairi A, McCullagh S, Feinstein A. Predicting posttraumatic stress symptoms following mild, moderate, and severe traumatic brain injury: the role of posttraumatic amnesia. *J Head Trauma Rehab*. 2015; 30(4): 283-9.
99. Cartlidge N, Shaw D. *Head injury*. London: WB Saunders; 1981.
100. Roberts C, Spitz G, Ponsford J. Comparing prospectively recorded posttraumatic amnesia duration with retrospective accounts. *J Head Trauma Rehab*. 2016; 31(2): E71-7.
101. Tong K, Ashwal S, Holshouser B, Shutter L, Herigault G, Haacke E, et al. Hemorrhagic shearing lesions in children and adolescents with posttraumatic diffuse axonal injury: improved detection and initial results. *Radiology*. 2003; 227(2): 332-9.
102. Assaf Y, Pasternak O. Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *J Mol Neurosci*. 2008; 34(1): 51-61.
103. Bazarian J, Zhong J, Blyth B, Zhu T, Kavcic V, Peterson D. Diffusion tensor imaging detects clinically important axonal damage after mild traumatic brain injury: a pilot study. *J Neurotraum*. 2007; 24(9): 1447-59.
104. Inglese M, Makani S, Johnson G, Cohen B, Silver J, Gonen O, et al. Diffuse axonal injury in mild traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *J Neurosurg*. 2005; 103(2): 298-303.
105. Hoge C, McGurk D, Thomas J, Cox A, Engel C, Castro C. Mild traumatic brain injury in

- U.S. soldiers returning from Iraq. *New Engl J Med.* 2008; 358(5): 453-63.
106. Stein M, McAllister T. Exploring the convergence of posttraumatic stress disorder and mild traumatic brain injury. *Am J Psychiat.* 2009; 166(7): 768-76.
107. Besenski N. Traumatic injuries: imaging of head injuries. *Eur Radiol.* 2002; 12(6): 1237-52.
108. Orrison W, Hanson E, Alamo T, Watson D, Sharma M, Perkins T, et al. Traumatic brain injury: a review and high-field MRI findings in 100 unarmed combatants using a literature-based checklist approach. *J Neurotraum.* 2009; 26(5): 689-701.
109. Messé A, Caplain S, Paradot G, Garrigue D, Mineo J, Soto Ares G, et al. Diffusion tensor imaging and white matter lesions at the subacute stage in mild traumatic brain injury with persistent neurobehavioral impairment. *Hum Brain Mapp.* 2011; 32(6): 999-1011.
110. Datta S, Pillai S, Rao S, Kovoor J, Chandramouli B. Post-concussion syndrome: Correlation of neuropsychological deficits, structural lesions on magnetic resonance imaging and symptoms. *Neurol India.* 2009; 57(5): 594-8.
111. Lee H, Wintermark M, Gean A, Ghajar J, Manley G, Mukherjee P. Focal lesions in acute mild traumatic brain injury and neurocognitive outcome: CT versus 3T MRI. *J Neurotraum.* 2008; 25(9): 1049-56.
112. Park J, Park S, Kang S, Nam T, Min B, Hwang S. Detection of traumatic cerebral microbleeds by susceptibility-weighted image of MRI. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009; 46(4): 365-9.
113. Pasternak O, Sochen N, Gur Y, Intrator N, Assaf Y. Free water elimination and mapping from diffusion MRI. *Magn Reson Med.* 2009; 62(3): 717-30.
114. Basser P, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J.* 1994; 66(1): 259-67.

115. Hulkower M, Poliak D, Rosenbaum S, Zimmerman M, Lipton M. A decade of DTI in traumatic brain injury: 10 years and 100 articles later. *Am J Neuroradiol.* 2013; 34(11): 2064-74.
116. Rutgers D, Fillard P, Paradot G, Tadié M, Lasjaunias P, Ducreux D. Diffusion tensor imaging characteristics of the corpus callosum in mild, moderate, and severe traumatic brain injury. *Am J Neuroradiol.* 2008; 29(9): 1730-5.
117. Zhang K, Johnson B, Pennell D, Ray W, Sebastianelli W, Slobounov S. Are functional deficits in concussed individuals consistent with white matter structural alterations: combined FMRI & DTI study. *Exp Brain Res.* 2010; 204(1): 57-70.
118. Kraus M, Susmaras T, Caughlin B, Walker C, Sweeney J, Little D. White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Brain.* 2007; 130(10): 2508-19.
119. Matsushita M, Hosoda K, Naitoh Y, Yamashita H, Kohmura E. Utility of diffusion tensor imaging in the acute stage of mild to moderate traumatic brain injury for detecting white matter lesions and predicting long-term cognitive function in adults. *J Neurosurg.* 2011; 115(1): 130-9.
120. Yuh E, Cooper S, Mukherjee P, Yue J, Lingsma H, Gordon W, et al. Diffusion tensor imaging for outcome prediction in mild traumatic brain injury: a TRACK-TBI study. *J Neurotraum.* 2014; 31(17): 1457-77.
121. Rutgers D, Toulgoat F, Cazejust J, Fillard P, Lasjaunias P, Ducreux D. White matter abnormalities in mild traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Am J Neuroradiol.* 2008; 29(3): 514-9.
122. Wilde E, McCauley S, Hunter J, Bigler E, Chu Z, Wang Z. Diffusion tensor imaging of acute mild traumatic brain injury in adolescents. *Neurology.* 2008; 70(12): 948-55.
123. Petrović K. Mogućnosti primene difuzionog tenzor imidžinga (DTI) u neuroradiologiji.

2015.

124. Dikmen S, Machamer J, Temkin N. Mild head injury: facts and artifacts. *J Clin Exp Neuropsych.* 2001; 23(6): 729-38.
125. Hessen E, Nestvold K, Anderson V. Neuropsychological function 23 years after mild traumatic brain injury: a comparison of outcome after paediatric and adult head injuries. *Brain Injury.* 2007; 21(9): 963-79.
126. Vanderploeg R, Curtiss G, Luis C, Salazar A. Long-term morbidities following self-reported mild traumatic brain injury. *J Clin Exp Neuropsych.* 2007; 29(6): 585-98.
127. Ruff R, Camenzuli L, Mueller J. Miserable minority: emotional risk factors that influence the outcome of a mild traumatic brain injury. *Brain Injury.* 1996; 10(8): 551-65.
128. Silver J, McAllister T, Arciniegas D. Depression and cognitive complaints following mild traumatic brain injury. *Am J Psychiat.* 2009; 166(6): 653-61.
129. Hughes D, Jackson A, Mason D, Berry E, Hollis S, Yates D. Abnormalities on magnetic resonance imaging seen acutely following mild traumatic brain injury: correlation with neuropsychological tests and delayed recovery. *Neuroradiology.* 2004; 46(7): 550-8.
130. Bleiberg J, Cernich A, Cameron K, Sun W, Peck K, Ecklund P, et al. Duration of cognitive impairment after sports concussion. *Neurosurgery.* 2004; 54(5): 1073-8.
131. Lovell M, Collins M, Iverson G, Johnston K, Bradley J. Grade 1 or "ding" concussions in high school athletes. *Am J Sport Med.* 2004; 32(1): 47-54.
132. Pellman E, Viano D, Tucker A, Casson I, Waeckerle J. Concussion in professional football: reconstruction of game impacts and injuries. *Neurosurgery.* 2003; 53(4): 799-812.
133. Levin H, Mattis S, Ruff R, Eisenberg H, Marshall L, Tabaddor K, et al. Neurobehavioral outcome following minor head injury: a three-center study. *J Neurosurg.* 1987; 66(2): 234-

- 43.
134. Ponsford J, Willmott C, Rothwell A, Cameron P, Kelly A, Nelms R, et al. Factors influencing outcome following mild traumatic brain injury in adults. *J Int Neuropsych Soc.* 2000; 6(5): 568-79.
135. Scholten A, Haagsma J, Andriessen T, Vos P, Steyerberg E, van Beeck E, et al. Health-related quality of life after mild, moderate and severe traumatic brain injury: patterns and predictors of suboptimal functioning during the first year after injury. *Injury.* 2015; 46(4): 616-24.
136. Homaifar B, Brenner L, Gutierrez P, Harwood J, Thompson C, Filley C, et al. Sensitivity and specificity of the Beck Depression Inventory-II in persons with traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehab.* 2009; 90(4): 652-6.
137. Bombardier C, Fann J, Temkin N, Esselman P, Barber J, Dikmen S. Rates of major depressive disorder and clinical outcomes following traumatic brain injury. *JAMA.* 2010; 303(19): 1938-45.
138. Levin H, McCauley S, Josic C, Boake C, Brown S, Goodman H, et al. Predicting depression following mild traumatic brain injury. *Arch Gen Psychiat.* 2005; 62(5): 523-8.
139. McAllister T, Saykin A, Flashman L, Sparling M, Johnson S, Guerin S. Brain activation during working memory 1 month after mild traumatic brain injury: a functional MRI study. *Neurology.* 1999; 53(6): 1300-8.
140. McAllister T, Sparling M, Flashman L, Guerin S, Mamourian A, Saykin A. Differential working memory load effects after mild traumatic brain injury. *Neuroimage.* 2001; 14(5): 1004-12.
141. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsych Soc.* 2002; 8(3): 448-60.

142. Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alz Dis Assoc Dis.* 2006; 20(2): 112-7.
143. Stern Y. Cognitive Reserve. *Neuropsychologia.* 2009; 47(10): 2015–28.
144. Nunnari D, Bramanti P, Marino S. Cognitive reserve in stroke and traumatic brain injury patients. *Neurol Sci.* 2014; 35(10): 1513-8.
145. Schneider E, Sur S, Raymont V, Duckworth J, Kowalski R, Efron D, et al. Functional recovery after moderate/severe traumatic brain injury: a role for cognitive reserve? *Neurology.* 2014; 82(18): 1636-42.
146. Wada T, Asano Y, Shinoda J. Decreased fractional anisotropy evaluated using tract-based spatial statistics and correlated with cognitive dysfunction in patients with mild traumatic brain injury in the chronic stage. *Am J Neuroradiol.* 2012; 33(11): 2117-22.
147. Arfanakis K, Haughton V, Carew J, Rogers B, Dempsey R, Meyerand M. Diffusion tensor MR imaging in diffuse axonal injury. *Am J Neuroradiol.* 2002; 23(5): 794-802.

8. Prilozi

8.1. Prilog 1: Indikacije za CT pregled

Indikacije za CT pregled kod povređenih sa blagim traumatskim oštećenjem mozga prema Evropskoj asocijaciji neuroloških udruženja



Faktori rizika:

- Nejasna priroda povređivanja
- Dugotrajna posttraumatska amnezija
- Retrogradna amnezija duža od 30 minuta
- Znaci povređivanja iznad nivoa ključne kosti uključujući znakove preloma svoda i baze lobanje
- Jaka glavobolja
- Povraćanje
- Fokalni neurološki deficit
- Epileptični napad
- Povređeni stariji od 60 godina
- Poremećaji mehanizama koagulacije
- Visokoenergetske povrede

Intoksikacija alkoholom ili upotreba drugih psihoaktivnih supstanci

8.2. Prilog 2: Informacija za pacijenta i informisani pristanak

Informacija za pacijenta

Istraživač: Dr Mladen Karan
Ustanova: Klinički centar Vojvodine
Klinika za neurohirurgiju
Hajduk Veljkova 1., 21000 Novi Sad
021/521-745

Naziv studije:

Korelacija kliničkog i radiološkog nalaza sa prisustvom neuropsiholoških posledica kod povređenih sa blagim traumatskim oštećenjem mozga

Poštovani/a,

Pozivam Vas da učestvujete u kliničkom ispitivanju u okviru Doktorskih akademskih studija, tokom koga će se ispitivati povezanost lake povrede mozga te radioloških parametara i psiholoških posledica u vidu promena ponašanja, poremećaja saznavnih funkcija i promena na emotivnom planu koje ona može izazvati.

Činjenica da ste zadobili lako oštećenje mozga izazvano povredom Vas čini kandidatom za učestvovanje u ovom istraživanju.

Da biste doneli odluku o tome da li želite da učestvujete, molim Vas da pažljivo pročitate informacije u daljem tekstu. Morate biti sigurni da ste razumeli moguće koristi i rizike ispitivanja kako biste mogli doneti odluku baziranu na dovoljnom broju informacija. Ukoliko, nakon što pročitate Informaciju za pacijenta, budete imali nekih nejasnoća ili pitanja u vezi sa ovim ispitivanjem, molim Vas da ih bez oklevanja iznesete i dobićete jasan i precizan odgovor.

Ovu studiju je odobrio Etički komitet ove institucije.

Studija će se sprovoditi u skladu sa zakonima i propisima kojima se uređuje oblast kliničkog istraživanja.

Vaše učestvovanje u studiji je dobrovoljno. Ukoliko se odlučite da učestvujete u studiji, a nakon toga promenite mišljenje, takva odluka neće imati apsolutno nikakve posledice po vaš dalji tretman.

Informacije o bolesti

Lako oštećenje mozga izazvano povredom podrazumeva prekid funkcije mozga različite dužine trajanja koji se manifestuje na neki od sledećih načina ili njihovom kombinacijom: gubitak svesti bez obzira na dužinu trajanja, nemogućnost da se setite događaja neposredno pre i/ili posle povređivanja, poremećaji psihičkog statusa za vreme povređivanja, neurološki ispad koji može ali ne mora biti prolaznog karaktera. Nekada metode za postavljanje dijagnoze koje se najčešće koriste kao što je kompjuterizovana tomografija (CT skener) glave nisu u mogućnosti da prikažu veoma male povrede mozga koje mogu rezultirati promenama u strukturi ličnosti povređenog kao što su promene u emocijama, raspoloženju, ponašanju, pažnji, planiranju, pamćenju i slično. Ovakve promene mogu često proći nezapaženo, ali kod određenog broja povređenih njihov intenzitet je takav da mogu predstavljati problem za funkcionisanje takve osobe u društvu. Zbog toga je veoma važno da se uvedu novi principi zbrinjavanja ovakvih pacijenata, njihove dijagnostike i lečenja, kako bi se neželjene posledice na vreme otkrile i adekvatno tretirale.

Svrha studije

Utvrđivanjem povezanosti između kliničke slike, nalaza savremenih metoda radiološke dijagnostike i rezultata psiholoških ispitivanja bili bismo u mogućnosti da stvorimo novi obrazac za dalji tretman povređenih sa ovom vrstom povrede. Mogli bismo da primenimo najefikasniju dijagnostiku, da prepoznamo one povređene koji su u većoj opasnosti da razviju psihološke posledice nakon povređivanja i da ih adekvatno lečimo.

Učesnici

Ova klinička studija će se sprovesti u okviru Kliničkog centra Vojvodine na Klinici za neurohirurgiju, Urgentnom centru, Centru za radiologiju i Klinici za neurologiju. Ukupno će učestvovati 60 pacijenata. Studija će obuhvatiti muškarce i žene starije od 18 godina, koji su imali lako povredom izazvano oštećenje mozga, koji nemaju znakove povrede mozga na CT skeneru i koji su pročitali informaciju za pacijenta i potpisali informisani pristanak za učestvovanje u istraživanju.

Studijske procedure

Jedan deo studijskih procedura koje se sprovode u ovom ispitivanju, su deo rutinske zdravstvene usluge koju biste inače dobili od trenutka prijema u bolnicu do trenutka kada iz nje budete otpušteni. Drugi deo ovih procedura se izvodi za potrebe studije i ne nosi bilo kakav rizik po Vaše zdravlje.

Predstudijska procena:

Po Vašem dolasku u Urgentni centar bićete pregledani od strane lekara koji će obaviti razgovor i pregled, nakon čega će tražiti da se načine laboratorijske analize i CT skener glave. Ove procedure daće orijentaciju o tome da li ste kandidat za učestvovanje u studiji. Ukoliko jeste, nakon što se saglasite da učestvujete u ovoj studiji i nakon što date svoj pisani informisani pristanak, bićete primljeni na Kliniku za neurohirurgiju gde ćete ostati na posmatranju u naredna 24-48 sati.

Procedure tokom studije:

U periodu koji provedete na klinici biće praćeno vaše opšte stanje (merenje arterijskog krvnog pritiska, pulsa, telesne temperature) kao i vaš neurološki status primenom uobičajenih skala koje podrazumevaju da ćete trebati da odgovorite na nekoliko jednostavnih pitanja i naloga ispitivača.

Dobijaćete svu neophodnu brigu i lećenje koje se podrazumeva prema savremenim medicinskim normama i stavovima.

Za vreme boravka na klinici nekima od povređenih biće načinjeno snimanje mozga magnetnom rezonancom. Način na koji će biti pravljen selekcija povređenih biće poznat samo ispitivaču da bi se izbegao sukob interesa. Kada se načini pomenuti snimak povređeni se ukoliko to njegovo stanje dozvoljava otpušta kući.

Tri nedelje nakon povređivanja, pacijenti se javljaju na specijalističku polikliniku radi kontrolnog pregleda i radi neuropsihološkog testiranja koje će se sprovesti ambulantno na Klinici za neurologiju. Ovo ispitivanje za cilj ima rano otkrivanje psiholoških posledica povređivanja. Testiranje se sastoji od popunjavanja različitih vrsta testova i razgovora sa kliničkim psihologom. Svi pacijenti koji obave prvo testiranje treba da se testiraju i 6 meseci nakon toga, kako bi se utvrdile dugoročne posledice povređivanja na psihološki status povređenog. Nakon drugog testiranja praćenje povređenih se završava i dalje kontrole se čine po potrebi, u zavisnosti od kliničkog nalaza.

Rizici

Postoji mali rizik od pojave bola ili modrica kada se uzima krv radi laboratorijskih analiza. CT snimanje mozga nije bolno ali je potrebno da mirno ležite u aparatu dok se snima Vaš mozak u trajanju od oko 5-10 minuta. Postoji radioaktivno zračenje tokom CT snimanja koje je malo na savremenim aparatima. Snimanje mozga magnetnom rezonancom je bezbolno, bezbedno i zahteva mirovanje tokom snimanja koje traje oko 20 minuta. Snimanje magnetnom rezonancom ne podrazumeva izlaganje zračenju. Pregled magnetnom rezonancom nije dozvoljen ukoliko u vašem telu imate metalne delove koji su tu dospeli ili zbog lečenja ili zbog nezgode. Neuropsihološko ispitivanje se sprovodi popunjavanjem testova i razgovorom sa Vama, te kao takvo ne nosi rizike po Vaše zdravlje.

Koristi

Nema nikakve garancije da ćete imati direktnu ličnu korist od ovog istraživanja. Informacije koje se dobiju tokom ove kliničke studije mogu doprineti boljem tretmanu povređenih sa ovom vrstom povrede mozga koji će rezultirati boljim ishodom.

Dobrovoljno učešće i povlačenje iz studije

Vaše učešće u ovoj studiji je apsolutno dobrovoljno i anonimno. Možete da odbijete da učestvujete ili da se povučete iz studije u svakom trenutku, bez ikakve kazne ili gubitka beneficija na koje imate pravo. Ne morate da obrazlažete svoje odbijanje ili povlačenje. Vaša odluka neće uticati ni na Vaše dalje lečenje niti na to kako se prema Vama odnose osobe koje Vas leče u bolnici.

Poverljiva priroda podataka

Ova studija će se vršiti i dobijeni rezultati koristiti isključivo u naučne svrhe. Za potrebe studije će se koristiti i podaci iz Vaše bolničke medicinske dokumentacije. Budući da je učešće anonimno, svi Vaši podaci ostaju tajni i neće postojati mogućnost da budete prepoznati iz informacija koje proisteknu iz ove studije.

Troškovi i naknada

Nećete biti plaćeni za svoje učešće u studiji. Laboratorijska testiranja, radiološka snimanja i neuropsihološka testiranja koja su u vezi sa ovom studijom neće Vam biti naplaćeni.

Dodatne informacije

Ukoliko imate bilo kakva pitanja ili nedoumice koje su uvezi sa ovom studijom ili vašim trenutnim stanjem, nemojte se ustručavati da ih iznesete. Pitanja možete postavljati pre nego što budete uključeni u studiju, u toku boravka na klinici ili nakon otpusta na polikliničkoj kontroli kao i na dole navedene kontakte. Ukoliko se niste saglasili da učestvujete u studiji, takođe imate pravo da dobijete odgovore na vaša pitanja bez ikakve razlike u odnosu na učesnike u studiji.

Dr Mladen Karan

Klinički centar Vojvodine

Klinika za neurohirurgiju

Hajduk Veljkova 1., 21000 Novi Sad

Tel.: 021/521-745, 021/484-3496

Informisani pristanak

Naziv studije:

Korelacija kliničkog i radiološkog nalaza sa prisustvom neuropsiholoških posledica kod povređenih sa blagim traumatskim oštećenjem mozga

Pročitao/la sam i razumeo/la svrhu studije kao i moguće koristi i rizike od učešća u studiji. Mogu da potvrdim da mi je studija objašnjena. Imao/la sam prilike da postavim pitanja i na svoja pitanja sam dobio/la zadovoljavajuće odgovore.

Svestan/svesna sam toga da:

- mogu dobrovoljno i anonimno učestvovati u studiji, ali isto tako i slobodno odustati od učešća u svakom trenutku, bez obrazlaganja moje odluke,
- ukoliko donesem odluku da ne učestvujem ili da napustim ispitivanje, neću snositi nikakve posledice i ta moja odluka neće uticati na dalji tok i ishod lečenja,
- Moja anonimnost i povreljivost podataka u ovom ispitivanju je garantovana,
- Dobijeni podaci će biti korišćeni isključivo za potrebe ove studije

Svojim potpisom dajem informisani pristanak za učešće u ovoj studiji. Dobio/la sam primerak Informacije za pacijenta, i svestan/svesna sam sa ću dobiti primerak ovog potpisanog informisanog pristanka.

Pacijent:

(Ime i prezime štampanim slovima) (Potpis) (Datum)

Ja, dole potpisani, u potpunosti sam objasnio relevantne detalje i odgovorio na postavljena pitanja o ovoj studiji gore navedenoj osobi.

Istraživač:

(Ime i prezime štampanim slovima) (Potpis) (Datum)

8.3. Prilog 3: Tabela za unos kliničkih podataka

Ime i prezime												
Datum uključivanja u studiju			Studijski broj									
Pol			M	Ž	Ranije povrede glave			da	ne	Simptomi na otpustu		
Godina rođenja											Vrtoglavica	
GCS						Radni status					Mučnina	
						Zaposlen/a			da	ne	Povraćanje	
Vrtoglavica						Nezaposlena/a			da	ne	Glavobolja	
Mučnina						Penzioner			da	ne	Slabost	
Povraćanje						Bolovanje			da	ne	Fotofobija	
Glavobolja						Drugo (upisati)					Preosetljivost na zvukove	
Slabost												
Fotofobija						Okolnosti povređivanja					Slabost	
Diplopije						Na radnom mestu					Bol	
Bol						U slobodno vreme					Napomena:	
Depresivnost												
Slaba koncentracija						Uzroci povređivanja						
						Pad u zatvorenom prostoru						
Gubitak svesti			da	ne	Pad na otvorenom prostoru							
Trajanje u minutama						Pad sa visine						
						Pad sa bicikla						
Anterogradna amnezija			da	ne	Pad sa konja							
Retrogradna amnezija			da	ne	Napad							
Trajanje u minutama						Saobraćajna trauma						
						Povreda na sportu						
Druge povrede od značaja (upisati)						Druge povrede (upisati)						
Konzumiranje alkohola pre povređivanja			da	ne								

8.4. Prilog 4: Glazgovska skala kome

Otvaranje očiju	Spontano	4	
	Na poziv	3	
	Na bol	2	
	Bez otvaranja	1	
Verbalni odgovor	Orijentisan	5	
	Konfuzan	4	
	Neodgovarajuće reči	3	
	Nerazumljivi zvuci	2	
	Bez odgovora	1	
Motorni odgovor	Izvršava naloge	6	
	Lokalizuje bol	5	
	Normalna fleksija (povlačenje)	4	
	Abnormalna fleksija (dekortikacija)	3	
	Abnormalna ekstenzija (decerebracija)	2	
	Bez odgovora	1	

Zbir poena: _____

Ako je ukupan zbir od 13 – 15 povređeni može biti uključen u studiju

8.5. Prilog 5: Tabela za unos radioloških parametara

Ime i prezime pacijenta				
Datum uključivanja u studiju				
Datum pregleda				
Radiolog				
Napomena	Sekvenca	Vrsta lezije	Broj lezija	Lokalizacija lezija
	T1			
	T2			
	T2 FLAIR			
	DWI			
	DTI			
	SWI			

8.6. Prilog 6: Kriterijumi za uključivanje u studiju

Korelacija kliničkog i radiološkog nalaza sa prisustvom neuropsiholoških posledica kod povređenih sa blagim traumatskim oštećenjem mozga

Ime i prezime pacijenta: _____

Adresa i broj telefona pacijenta: _____

Tabela za procenu kriterijuma za uključivanje u studiju

Kriterijumi	Da	Ne
1. Osobe oba pola starije od 18 godina života		
2. Zatvorena (tupa) povreda glave		
3. GCS 13, 14 ili 15 u trenutku pregleda		
4. Gubitak svesti kraći od 30 minuta i/ili		
5. Amnezija (retro i/ili anterogradna) u trajanju kraćem od 24 sata		
6. Potpisan informisani pristanak od strane povređenog		
7. Odsustvo intrakranijalnih lezija na inicijalnom nativnom CT pregledu endokranijuma		

U slučaju da je bilo koji odgovor Ne, pacijent se ne uključuje u studiju.

8.7. Prilog 7: Kriterijumi za isključivanje iz studije

Korelacija kliničkog i radiološkog nalaza sa prisustvom neuropsiholoških posledica kod povređenih sa blagim traumatskim oštećenjem mozga

Ime i prezime pacijenta: _____

Adresa i broj telefona pacijenta: _____

Tabela za procenu kriterijuma za isključivanje iz studije

Kriterijumi	Da	Ne
1. Ranija hospitalizacija ili ambulantno lečenje zbog neuroloških oboljenja		
2. Ranija hospitalizacija ili ambulantno lečenje zbog psihijatrijskih oboljenja		
3. Ranije dijagnostikovane i lečene povreda glave sa gubitkom svesti		
4. Pacijent sa teškom ili nestabilnom udruženom bolešću (primeri: signifikantni neurološki deficit od ranije, maligna bolest, hematološka bolest, značajna bubrežna bolest, kod koje je kreatinin iz plazme ≥ 2.5 mg/dL (221 μ mol/l) – laboratorijski rezultati iz krvi koja je uzeta na prijemu pacijenta).		
5. Postojanje kontraindikacija za MRI pregled		
6. Primena sedativa nakon povređivanja		
7. Pacijenti kod kojih je ranije dijagnostikovana i lečena bolest zavisnosti od alkohola ili opojnih droga		
8. Pacijenti sa izraženim senzornim deficitom (slepilo, gluvoća)		

U slučaju da je bilo koji odgovor Da, povređeni se ne uključuje u studiju.