

Doktori (PhD) - értekezés

Súlyos koponya-agysérülés kóreredetének és kimenetelének klinikai és kísérletes vizsgálata

dr. Czeiter Endre

PTE-ÁOK Idegsebészeti Klinika

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel DSc

Klinikai idegtudományok (B – 1/2005) Doktori Program

Programvezető: Prof. Dr. Komoly Sámuel DSc

Témavezető: Dr. Büki András PhD egyetemi docens

PTE-ÁOK Idegsebészeti Klinika



**Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Idegsebészeti Klinika
Pécs; 2010.**

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	4
I. Bevezetés	6
1. Jelentőség, epidemiológiai adatok	6
2. A koponyasérülések osztályozási lehetőségei	10
3. A diffúz axonális károsodás	13
4. Kimenetel becslés (és nehézségei) súlyos koponyasérülések esetén	18
a, Felvételi paraméterek (illetve a kórházi felvétel utáni első 24 óra paramétere) alapján	18
b, Kimenetel becslés az elsődleges CT képeken látható elváltozások alapján	23
c, Kimenetel becslés a központi idegrendszer szöveti károsodásának specifikus biomarkerei alapján.....	25
II. Célkitűzések	27
1. Koponyasérüléshez társuló diffúz axonális károsodás kísérletes vizsgálata ...	27
2. A Pécsi Súlyos Koponyasérült Adatbázis létrehozása és feldolgozása	27
III. Anyagok és módszerek	28
1. Koponyasérüléshez társuló diffúz axonális károsodás kísérletes vizsgálata ...	28
a, Koponyasérülés előidézése.....	28
b, Kísérleti elrendezés	29
c, Immunhisztokémia – diffúz axonális károsodás kimutatására.....	30
d, Hisztokémia – tormagyökér peroxidáz kimutatása – MDL-28 170 hatását vizsgáló kísérletünknel.....	31
e, Digitális képanalízis	32
f, Statisztikai analízis	33
2. A Pécsi Súlyos Koponyasérült Adatbázis létrehozása és feldolgozása	34
a, Prognosztikai faktorok azonosítása súlyos koponyasérültek ellátása során.....	34
b, Elsődleges CT-képek elemzése.....	35
IV. Eredmények és megbeszélés	36
1. A diffúz axonális károsodás mértéke és az azt kiváltó energia összefüggésének vizsgálata	36

2. Koponyasérüléshez társuló gerincvelői diffúz axonális károsodás.....	40
3. A szelektív calpain-inhibitor MDL-28 170 hatásának elemzése: az axonális membrán-permeabilitási zavar gátlásának vizsgálata	44
4. Prognosztikai faktorok azonosítása súlyos koponyasérültek ellátása során ...	46
5. Elsődleges CT-képek elemzése.....	54
V. Elért új eredmények összefoglalása	61
1. Koponyasérüléshez társuló diffúz axonális károsodás kísérletes vizsgálata ...	61
2. A Pécsi Súlyos Koponyasérült Adatbázis létrehozása és feldolgozása	62
VI. Irodalomjegyzék.....	64
VII. Publikációs lista.....	73
1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények.....	73
2. Egyéb közlemények.....	74

Rövidítések jegyzéke:

¹ H-MRS	¹ H- Magnetic Resonance Spectroscopy
ABC	Avidin-biotin komplex
APP	Amyloid precursor protein
AUC	Görbe alatti terület (Area under the curve)
BAR	Biotinilált anti-nyúl antitest (Biotinilált Anti-Rabbit)
BSA	Marha szérum albumin (Bovine Serum Albumin)
CCI	Controlled cortical impact – koponyasérülési modell
CCJ	Cranio-cervicalis átmenet (Cranio-cervical junction)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CPP	Cerebrális perfúziós nyomás (Cerebral perfusion pressure)
CT	Computer tomográfia
C-Th	Cervico-thoracalis – gerincvelő szakasz
DAB	Diamino-benzidin
DAI	Diffúz axonális károsodás (Diffuse axonal injury)
DTI	Diffusion tensor imaging
DWI	Diffusion weighted imaging
EDV	Epiduralis vérzés
FLM	Fasciculus longitudinalis medialis (Medial longitudinal fascicle)
GCS	Glasgow kóma skála (Glasgow coma scale)
GFAP	Glial fibrillary acidic protein
GOS	Glasgow kimenetel skála (Glasgow outcome scale)
GYÓGYINFOK	Gyógyító Ellátás Információs Központ
HRP	Tormagyökér peroxidáz (Horseradish peroxidase)
IA	Impakt akcelerációs – koponyasérülési modell
ICP	Intracranialis nyomás (Intracranial pressure)
IMPACT	„International Mission for Prognosis And Clinical Trials” – nemzetközi tanulmány
IR	Immun-reaktív(itás)
LM	Lemniscus medialis
MABP	Artériás középnyomás (Mean arterial blood pressure)

MBP	Myelin bázikus protein
MPT	Mitokondriális permeabilitási pórus (Mitochondrial permeability transition pore)
MRI	Mágneses magrezonancia képalkotás (Magnetic resonance imaging)
NHS	National Health Service
NSE	Neuron specifikus enoláz
PA	Poszttraumás amnesia
PBS	Foszfát puffer oldat (Phosphate buffered saline)
ROC	Osztályozási teljesítménygörbe (Receiver operating characteristic curve)
SatO ₂	Artériás oxigénsaturatio
SBDP	Spectrin degradációs termék (Spectrin breakdown product)
SD	Minta szórása (Standard deviation)
SWI	Susceptibility weighted imaging
TCSp	Tractus corticospinalis (Corticospinal tract)
Th-L	Thoraco-lumbalis – gerincvelő szakasz
tSAV	Traumás subarachnoideális vérzés
WHO	Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization)

I. Bevezetés

1. Jelentőség, epidemiológiai adatok

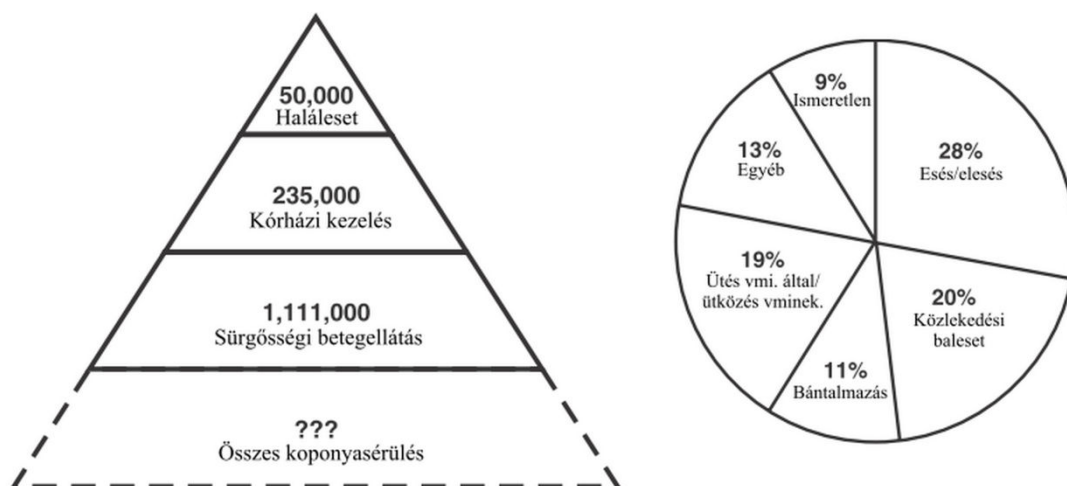
Nehéz lenne túlhangsúlyozni a koponyasérülések epidemiológiai jelentőségét, különösen ha tekintetbe vesszük azt a hatalmas – és a motorizáció elterjedésével egyre növekvő mértékű – mind emberi mind anyagi tehertételt, melyet globalizálódó társadalmunkban okoz. Noha a probléma jelenléte és nagysága az ezen szakterülettel foglalkozó orvosok/kutatók számára régóta ismert volt, a múlt század utolsó két évtizedéig nem készültek igazán mértékadó, populáció szintű epidemiológiai elemzések. Mivel eme kórkép napjainkig sem került a jelentőségének megfelelő helyre az orvostudományban, sokszor említik „silent epidemic” vagyis „csendes járvány”-ként.

A fenti ellentmondásos hozzáállás azért is kifogásolható, mert napjainkra az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization; WHO) kimutatásai alapján egyértelműen a baleseti agysérülések képezik a vezető halálokat a 40 év alatti korosztályban a fejlett ipari országokban, illetve prognózisuk szerint néhány évtizeden belül a koponyasérülések és következményeik jelentik majd a harmadik leggyakoribb halálokat világszerte. Figyelemre méltó adat, hogy a WHO mintegy 10 millió olyan koponya-agysérülést valószínűsít évente, amely kórházi ellátást igényel (1, 57). Ugyancsak a koponyasérülések kiemelt jelentőségét támasztja alá az a több mint 170 ezer sérült adatait feldogozó tanulmány, amelyben szignifikáns 1,5-szeres mortalitást találtak a koponyasérülést (is) elszenvedett sérülteknél a csupán extracranialis sérülésekkel rendelkezőkhöz képest (25).

Egy 1991-ben az Egyesült Államokban készült felmérés évente 2,1 millió koponyasérülést valószínűsített, és megállapították, hogy 500 000 kórházi kezelés történik melyből 100 000 végződik halállal, 90 000 esetben pedig maradandó károsodás alakul ki. Szövődményként 5000 esetben alakult ki a trauma hatására epilepszia és 2000 beteg maradt tartósan vegetatív állapotban (39).

2006-ban Langlois és munkatársai az USA-beli Centers for Disease Control and Prevention (CDC) megbízásából publikáltak egy átfogó epidemiológiai tanulmányt a témában, mely az 1995 és 2001 közötti betegforgalmi adatokon alapult (38). Főbb megállapításaik a következők voltak:

- Legkevesebb 1,4 millió traumás agysérülés valószínűsíthető évente az USA-ban. Ebből 50 000 halálos kimenetelű 235 000 igényel kórházi ellátást, 1,1 millió esetben történik sürgősségi betegellátás (1. ábra).
- Mintegy 475 000 koponyasérülés következik be évente a 14 év alatti korosztályban.
- A legtöbb kórházi felvétel és haláleset – koponyasérülés kapcsán – a 75 év felettek körében mutatható ki.
- A koponyasérülések majdnem minden korcsoportban gyakoribbak a férfiak körében, mint a nőknél.
- A relatíve súlyosabb – vagyis legalább kórházi felvételt igénylő – koponyasérülések oka legtöbbször közlekedési baleset.
- A koponya-agysérülés leggyakoribb oka az elesés (28%), különösen gyakori a 4 év alatti gyermekek és a 75 év felettek körében (1. ábra).



1. ábra Koponyasérülések évenkénti száma és okainak megoszlása az USA-ban. (Langlois és mtsai.: Traumatic Brain Injury in the United States: Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths. 2006 – alapján.)

Nagy-Britanniában a múlt század utolsó évtizedében a „National Health Service (NHS)” megbízásából vizsgálták az egyes orvosi beavatkozások költséghatékonyságát. Felállítottak egy sorrendet, oly módon, hogy minden beavatkozás költségét elosztották - az adott eljárás után, és neki köszönhetően – az egyes egyének által még „jó életminőségben” megélt évek számával. Eredményeik szerint a koponya-agysérülések idegsebészeti kezelése az egyik legköltséghatékonyabb orvosi beavatkozás, eredményessége e téren felveszi a versenyt olyan tevékenységekkel, mint a háziorvos

tanácsára történő leszokás a dohányzásról, vagy a szérumban a koleszterin szint mérése. Ez a mutató kb. tízszerese pl. az emlőrák szűrésének és kb. ötszázszorosa az intracranialis tumorok idegsebészeti eltávolításának (73). Noha a fenti módszert sokan több szempontból kritizálták – „jó életminőség” definíciója vitatott, adott orvosi beavatkozás átlagos költségének megállapítása sokszor nem egyértelmű stb. – egyöntetű konklúzió maradt, hogy alkalmas mérőszáma az orvosszakmai tevékenység költséghatékonyságának (21, 28, 50, 63).

Magyarországon napjainkig csupán néhány epidemiológiai elemzés készült a koponyasérülésekkel kapcsolatosan. Rendkívül megnehezítette az elemzők munkáját, hogy hazánkban a kórházak kötelező adatszolgáltatási gyakorlatában a koponyasérülés ugyan külön kategória, azonban a sérült állapotának súlyosságát dokumentálni mind a mai napig nem kötelező. Ennek eredményeképpen az így keletkező adatokból lehetetlen következtetéseket levonni pl. a súlyos koponyasérültek ellátásának színvonaláról. Ennek tükrében nem meglepő, hogy az első hazai elemzések a témában intézményi retrospektív kérdőíves felmérések alapján készültek 1997-ben és 2001-ben.

Az 1997-es felmérés kórházak önkéntes adatközlésén alapult, a kérdőívben elsősorban a koponyasérülések ellátásának személyi illetve tárgyi feltételeire, valamint a sérültek ellátása során alkalmazott módszerekre vonatkozó kérdések voltak. Összesen 66 intézményt sikerült bevonni. Kiderült, hogy a 66 kórházból mindössze 18-ban (27,3%) áll rendelkezésre idegsebész szakorvosi ellátás a nap 24 órájában. A koponyasérülések szakszerű ellátása szempontjából elengedhetetlen computer tomográfia (CT) 25 helyen (37,9%) volt elérhető állandó jelleggel. Fiziológias paraméterek monitorizálása tekintetében megállapították, hogy direkt artériás vérnyomásmérés csupán 14 (21,2%) intézményben történik, az intracranialis nyomás monitorizálása pedig egyetemi klinikákon is az esetek 21%-ában történik, egyéb kórházakban 10% alatt. Ennek tükrében nem meglepő, hogy a súlyos koponyasérültek szakszerű terápiájához kulcsfontosságú cerebrális perfúziós nyomás (cerebral perfusion pressure; CPP) mérése vagy kalkulálása rutinszerűen csupán 9 intézményben történt. Nyilvánvalóan az ellátás feltárt hiányosságainak is köszönhetően a vizsgálat egyik fő konklúziójaként megállapítást nyert, hogy a súlyos koponyasérültek mortalitása Magyarországon kiemelkedően magas mintegy 41% (szemben az Egyesült Államok illetve a nyugat európai országok már ekkor is 20-30% körüli értékeivel) (20, 83).

2002-ben a Magyar Neurotraumatológiai Társaság célul tűzte ki, hogy átfogó tanulmányt készít a súlyos koponya-agysérülések számáról, diagnosztikus és terápiás ellátásáról illetve halálozásáról. Mindennek érdekében először is némi módosításokkal lényegében megismételték az 1997-es intézményi retrospektív kérdőíves felmérést, ezúttal a 2001-es év adatait begyűjtve. Ekkor 69 intézmény vett részt – az ugyancsak önkéntes alapú – adatszolgáltatásban. Az országos központ (Gyógyító Ellátás Információs Központ; GYÓGYINFOK) adatbázisával összevetve 2001-ben ez a 69 kórház látta el a koponyasérültek 76%-át. Ebben a 69 intézményben 1314 súlyos koponyasérültet láttak el a tárgyévben. Figyelemre méltó, hogy ezen – már a kórházi felvételkor súlyos – koponyasérülteknek mindössze 75%-a részesült intenzív ellátásban benntartózkodásának első hetében, továbbá második hétre ez az arány 21%-ra csökkent. A szemléletváltás szükségességére utaló tény továbbá, hogy a 69 koponyasérülteket rutinszerűen ellátó intézményből csupán 15 esetben áll rendelkezésre 24 órás idegsebészeti ügyelet. Intracranialis nyomás monitorozás továbbra is mindössze 9 helyen történt rutinszerűen, további 26 helyen egyedi elbírálás alapján. A 24 órás intézményen belüli CT hozzáférés valamelyest emelkedett (58%), a súlyos koponyasérültek kórházon belüli mortalitása pedig valamelyest csökkent (33%). Kiderült, hogy az életben maradtak mindössze 54%-a részesül valamilyen rehabilitációs ellátásban (19).

A fenti 2001-es adatokra vonatkozó retrospektív kérdőíves tanulmányal párhuzamosan újtára indult egy esetlapokon alapuló három hónapos prospektív vizsgálat is, 2002 október elejétől 2002 decemberének végéig, mely a maga nemében napjainkig egyedülálló a súlyos koponyasérülések epidemiológiájának kutatásában Magyarországon. Összesen 266 beteg esetlapjai kerültek feldolgozásra. Ebből a számból kiindulva – a részt vevő intézmények koponyasérült ellátási részarányát, és az évszakonkénti ingadozásokat is tekintetbe véve – mintegy 1400 súlyos koponyasérültet feltételeztek évente hazánkban. (Továbbá, mivel mérvadó nemzetközi szakirodalmi adatok alapján a koponyasérültek aránya enyhe:közepesen súlyos: súlyos = 22:1,5:1 arányban oszolhat meg (84), ez alapján egy év alatt országosan mintegy 35 000 koponyasérülés feltételezhető.) A sérültek 67%-a volt férfi, 33%-a volt nő, 78%-át 60 év alattinak, 36%-át 40 éves kor alattinak találták. A nemzetközi adatokhoz hasonlóan 50% volt azoknak az aránya, akik más súlyos sérülést is szenvedtek, és 18%-os volt az

izolált koponya-agysérülést szenvedők aránya. A súlyos koponyasérültek halálozását 55%-nak találták, de a felvételkor közepesen súlyosnak és enyhének ítélt – majd az első 24 órában súlyossá váló (az összes sérült 20%-a) – koponyasérültek is 33%-os halálozást mutattak. Ezeket az első látásra talán megdöbbentő halálozási mutatókat némiképp árnyalja, hogy az összes bevont beteg mintegy 22%-a az élettel összeegyeztethetetlen elsődleges agysérülést szenvedett, és ennél fogva eleve moribund állapotban került kórházi felvételre. Noha - részint a vizsgálat mindössze három hónapos hosszának betudhatóan - mindössze a túlélő betegek 18%-áról tudtak kimeneteli adatokat gyűjteni, kiemelendő, hogy a túlélő betegek 40% perzisztáló vegetatív állapotban maradt, vagy súlyos maradványtüneteket mutatott, illetve a sérültek mindössze 6%-a távozott az otthonába. A nemzetközi összehasonlításban kiemelkedően magas mortalitás mögött a szerzők egyrészt szervezési problémákat tártak fel mind a prehospitális (a súlyos koponya-agy sérültek mintegy fele a sérülés után 1-2 órával került a végleges ellátóhelyre, azonban több mint 33%-uk 4 órán túl, és 20%-uk 16 óra után jutott el a definitív ellátást nyújtó kórházba) mind a hospitális (a sérültek 37 %-a több mint 4 órával a sérülés után kerül az első CT vizsgálatra, 30 %-uknál csak 16 órán túl kerül sor az első CT vizsgálatra) ellátás során. Másrészt a mortalitáshoz nagyfokban hozzájárulhat a súlyos koponyasérülések ellátására vonatkozó nemzetközileg elfogadott irányelvek figyelmen kívül hagyása – döbbenetes adat, hogy (az esetlapok tanúsága szerint) a súlyos koponyasérültek mintegy 10%-ánál sem invazív sem non-invazív vérnyomásmérés nem történt (19).

2. A koponyasérülések osztályozási lehetőségei

A koponya-agysérülések osztályozása - éppen a kórkép összetett volta miatt - több szempont szerint történhet. A klinikai szempontból legrelevánsabb csoportosítási lehetőségek (15, 29):

Az intracranialis fertőzés valószínűsége alapján a liquortér megnyílása, az esetleges liquorrhoea, és a következményes meningoencephalitis kialakulásának lehetősége alapján *nyílt* és *zárt* sérüléseket különböztethetünk meg. Ez a klasszikus felosztás az antibiotikumok alkalmazása óta veszített jelentőségéből (3). A nyílt sérülések lehetnek penetráló, azaz a koponyaacsontot és az agyburkokat átszakító sérülések, illetve az liquortér és a külvilág indirekt közlekedését eredményező, ha a

koponyaalap törése esetén légtartalmú melléküreg nyílik meg (pl. frontobasalis törés esetén a sinus frontalis, laterobasalis törés esetén a dobüreg, a mastoid sejtek).

A pathoanatómiai illetve képalkotó vizsgálatokkal megjeleníthető elváltozások két fő formája a gócos (*fokális*) illetve az ép agyszövetben elszórtan előforduló (*diffúz*) agysérülés. Előbbit elsősorban statikus, vagy egy pontban ható, úgynevezett impakt típusú, míg utóbbit döntően dinamikus, gyorsulós-lassulós erőbehatás hozza létre. Mivel a balesetek gyakran a fenti erők együttes jelentkezésével járnak, a két kórforma a sérültek túlnyomó többségében egyidejűleg fordul elő. A *fokális sérülések főbb típusai*: epiduralis vérzés, subduralis vérzés, contusió állományi vérzés, és az azzal járó traumás subarachnoidealis vérzés. A *diffúz agysérülés altípusai*: (diffúz) vascularis sérülés, hypoxiás agysérülés, agyduzzadás, axonális károsodás, neuron károsodás.

Pathobiológiai szempontból a sérült a trauma pillanatában szenved el az ún. *elsődleges* agysérülést, melynek mértékét és jellegét csupán a baleset körülményei, a preventíven alkalmazott eszközök, a sérült alkata és helyzete határozza meg, e sérüléseket a kezelés nem befolyásolja. A sérülés pillanatától azonnal megkezdődik az ún. *másodlagos* károsodások kialakulása, melyek elsősorban az agyi hypoxiában és hypoperfúzióban, illetve az eredeti károsodás kiterjedésének növekedésében nyilvánulnak meg. Tudományos bizonyítékok alapján tudjuk, hogy a (prehospitális) ellátás során észlelt hypoxaemia (90% alatti artériás oxigénsaturatio /SatO₂/) vagy hypotensio (90 Hgmm alatti systolés vérnyomás) szignifikánsan rontja a kimenetelt (12, 17).

A sérülés súlyosságának megítélését az elmúlt két évtized tudományos publikációi - és az azokon alapuló ellátási irányelvek - elsősorban a tudatzavar mértékére alapozták; ennek fokmérője a Teasdale és Jennett (86) által kidolgozott Glasgow Kóma Skála (Glasgow Coma Scale; GCS) (1. táblázat). A GCS értékét az agy megfelelően oxigenizált és vérrel ellátott állapotában kell meghatározni. A skála pontosságát metabolikus zavarok (pl. hypoglykaemiás kóma, alkohol-, drog intoxikáció) nagyban befolyásolják. Mivel a korszerű ellátás a sérült azonnali szedálását és szükség szerint helyszíni intubálását írja elő, a GCS az utóbbi időben jelentősen vesztett értékéből, ráadásul nyilvánvaló, hogy egy adott GCS-érték háttérében számos, teljességgel eltérő és egészen más kimenetellel jellemezhető elváltozás állhat (75). Mindazonáltal, amíg a sérülést követő első CT-felvételeken alapuló pontrendszerek

(Marshall- és Rotterdam- beosztás (34)), illetve a vérből meghatározható, a sérülés súlyosságát és a várható kimenetelt jelző biomarkerek széles körben el nem terjednek, a GCS képezi a közeljövő sérült-osztályozásának az alapját. A GCS- érték és klinikai adatok alapján az alábbi sérüléstípusokat különíthetjük el:

- *enyhe sérülés*: az eszméletvesztés időtartama 30 percnél kevesebb, a poszttraumás amnesia (PA) legfeljebb néhány órára terjed ki, és a GCS nem kevesebb, mint 13.
- *középsúlyos sérülés*: az eszméletvesztés időtartama kevesebb, mint 6 óra, a PA maximum néhány nap, a GCS 9-12 közötti.
- *súlyos sérülés*: a GCS 9 alatti.

Újabbban a GCS 13 fokú sérülteket szokás a közepesen súlyos kategóriába sorolni, ugyanis a GCS 14 és 15 értékkel jellemezhető csoportban a kimenetelt a CT kép határozza meg, míg a GCS 13-11 csoportban a neurológiai állapot romlása, epilepsziás görcsök, illetve a GCS 10-9 csoportban a GCS legjobb motoros válasz-értéke a döntő tényező (18).

Vizsgált válasz		Pontszám
Legjobb szemnyitási reakció	Spontán	4
	Felszólításra	3
	Fájdalomra	2
	Nincs szemnyitás	1
Legjobb motoros reakció	Utasítást teljesít	6
	Lokalizálja a fájdalmat	5
	Fájdalmas ingert elhárít (flexio)	4
	Fájdalomingerre abnormális flexio	3
	Fájdalomingerre extensio	2
	Nincs motoros válasz	1
Legjobb verbális válasz	Tájékozott	5
	Zavart	4
	Oda nem illő szavak	3
	Érthetetlen hangok	2
	Nincs verbális válasz	1
		Összesen 3–15

1. táblázat Glasgow Kóma Skála

3. A diffúz axonális károsodás

Mint a fentiekben említettük, baleseti agysérülések kapcsán pathoanatómiailag az elváltozások két széleskörű csoportja jöhet létre, úgymint fokális és diffúz kórképek. Az utóbbi csoportból alapvetően öt entitást különböztethetünk meg: a *diffúz axonális károsodást* (diffuse axonal injury; DAI), *diffúz neuron károsodást*, a *hypoxiás agykárosodást*, az *agyduzzadást*, és a rendkívül rapid lefolyású, emiatt csekély klinikai jelentőségű *diffúz vasculáris sérülést*. A kutatások jelen állása szerint is a diffúz elváltozások közül a DAI tartható a legjelentősebbnek.

Keletkezését tekintve a DAI kialakul minden olyan esetben, ahol a fejet hirtelen akcelerációt és decelerációt létrehozó erőbehatások érik (4-6, 10). Ez természetesen típusosan nagy sebességű járművek utasainak balesetekor történik, de felmerül a kórkép szerepe akár olyan első hallásra egzotikusnak tűnő helyeken is, mint pl. a boxolók sorozatosan elszenvedett minor koponyatraumái. Külön medicolegális jelentőséggel bír a „shaken baby syndrome”-ban diagnosztikus szerepet betöltő diffúz axonális károsodás (76).

Radiológiaiailag típusos esetben haemorrhagiás és oedemás gócok láthatók, ez azonban a korai posttraumás szakban végzett CT vizsgálattal csak kb. az esetek tizedében látható. Még rosszabb a helyzet a késői szakban készült felvételekkel, ahol legfeljebb a generalizált atrophia utalhat a károsodásra. A kórkép legjobb diagnosztikus eszközének a mágneses magrezonancia képalkotás (magnetic resonance imaging; MRI) tűnik. Korai posttraumás esetben kis, kerek hyperintenzitásokként láthatók a non-haemorrhagiás léziók a T2 súlyozott felvételeken. Ha a lézió bevérzik, centrális részén jelszegény terület jelenik meg. Késői fázisban csak az egykori bevérzett léziók láthatók haemosiderin tartalmuknál fogva, mint nagyon kis jelintenzitású gócok (31). Napjainkban egyre újabb MRI modalitások kapcsán igazolják, hogy minden eddigi képalkotó eljárásnál megbízhatóbban alkalmazhatóak DAI kimutatására. Ilyenek például az úgynevezett proton mágneses rezonancia spektroszkópia (¹H- Magnetic Resonance Spectroscopy ¹H-MRS), diffusion weighted imaging (DWI), diffusion tensor imaging (DTI), susceptibility weighted imaging (SWI) szekvenciák (35, 77, 88, 91). Az ezen MRI szekvenciákon látható DAI súlyosságának prognosztikai szerepe különösen gyermekkori koponyasérülések esetén széleskörűen kutatott terület (8, 33, 81).

A klinikumban rendszerint úgy találkozunk a DAI-val, mint rossz prognózisú, általában súlyos tudatzavarral, ahol a legmodernebb képalkotó eljárásokkal is kizárható bármilyen térfoglaló folyamat és gyakran az intracranialis nyomásértékek sem emelkedettek (26, 27, 29).

Pathomechanizmusát tekintve a XX. század közepén évtizedeken át tartotta magát az a klasszikus nézet, hogy a DAI nem más, mint egy – a trauma pillanatában bekövetkező, pusztán mechanikus hatásra létrejövő – axonszakadás. Így képzelte ezt még a névadó Adams is, aki szerint a baleset során fellépő erőhatásokra az axon elszakad, proximális szegmentuma visszahúzódik, ennek hatására pusztán mechanikai okokkal magyarázhatóan egy axoplazma-labdácska („axonal retraction ball”) képződik, míg a distalis szakasz Waller szerint degenerálódik (4, 10, 27). Pathológiailag ezen „retractiós ballon” kimutatása jelentette a DAI biztos diagnózisát.

Az első komoly kétely akkor merült fel e szemlélettel kapcsolatban, amikor Povlishock és munkatársai az 1980-as években macska motoros idegrendszerén ún. anterográd tracereket – vagyis olyan anyagokat melyek az anterográd axoplazmatikus transzporttal szállítódnak – alkalmazva bebizonyították, hogy röviddel a koponyatrauma után ezek a tracerek egyes axonokban fokális felhalmozódást mutatnak, majd a folyamat végeredményeként 3 és 12 óra közti posttraumás idő elteltével ezeken a helyeken a károsodott axonok elszakadnak. Mivel az ily módon pusztuló axonok egyebekben a DAI addig ismert pathológiai képét mutatták, végérvényesen bebizonyosodott, hogy a trauma hatására elpusztuló axonoknak legalábbis tetemes része nem a trauma pillanatában szakad el, hanem egy hosszabb-rövidebb folyamat eredményeképpen (67). Napjainkra számos kísérlet - egy sor állatmodellen - bizonyítani látszik eme tézis igazságát, illetőleg humán szövetmintákon végzett immunhisztokémiai vizsgálatok szerint emberben is hasonló folyamatok zajlanak. Ennek hatására egyes kutatók (51) bevezették a késleltetett axonszakadás „delayed axotomy” fogalmát, hogy elkülönítsék ezt a kórképet a valóban a trauma pillanatában kialakuló axonszakadástól.

A jelenleg legszélesebb körben elterjedt, leginkább elfogadott mechanizmus az alábbi: A trauma során az axont nyíróerők érik, melyek a károsodott axonszakaszon rapidan egy axolemmális permeabilitási zavart eredményeznek. Eme „mechanoporáció” néven emlegetett elváltozás hatására a membrán átteresztővé válik bizonyos anyagok számára (pl.: tormagyökér-peroxidáz). Az említett permeabilitási zavar teszi lehetővé

többek közt, hogy az extracelluláris és axollemmális terek közt fennálló kalcium koncentrációgrádiens kiegyenlítődjön, vagyis excesszív mennyiségű kalcium áramolják a citoplazmába. Ez a későbbiek szempontjából kulcsfontosságú lépés (68). A folyamat sejtszinten/axonszinten négy fő pontban összefoglalható elváltozásokhoz vezet:

- *Neurofilamentumok kompakciója,*
- *Mikrotubulusok számának csökkenése,*
- *Mitochondriumok károsodása,*
- *Axoplazmatikus transzportzavar,* mely a fentiek következményének is tekinthető.

Molekulárisan a folyamat még távolról sem teljesen feltérképezett, mai tudásunk szerint a mechanoporáció következtében beáramló kalcium az axoplazmában aktivál egy calpain nevű proteolyticus enzimet, mely az úgynevezett cystein-proteázok csoportjába tartozik. Ez az enzim képes a spektrinnek, az axoplazmatikus citoskeleton egyik fő alkotórészének bontására. Ennek megtörténte bizonyítható volt egy calpain specifikus spektrin lebontási terméket kimutató antitest, az Ab38 révén. Kutatások igazolták, hogy ez a calpain-mediálta spektrin-proteolysis valószínűleg az egész diffúz axonális károsodás egyik fő lépése (16). Ezt alátámasztja továbbá, hogy – immunhisztokémiai módszerekkel kimutathatóan – a folyamat kezdetben csak a subaxolemmális kompartmentben van jelen, s az itt nagy mennyiségben található spektrin emésztésével fokozza az axolemmális permeabilitást (a subaxolemmális spektrin nagy része szorosan kötődik az axolemmához), öngerjesztő mechanizmust hozva létre, mely hamarosan a teljes axoplazmában generalizálódó fehérjebontáshoz vezet. A neurofilamentumok kompaktálódását jelen tudásunk szerint alapvetően két folyamat, M-subunitjuk proteolyticus hasítása, vagy defoszforilációja idézheti elő. (Előbbi folyamat valószínűleg a calpainnak, utóbbi a DAI folyamán később aktiválódó calcineurinnak köszönhető döntő részben.) A kompakció szintén jól nyomonkövethető az M-subunitok „rod-doménjéhez” kötődő RMO-14 antitest segítségével, mely csak valamely fent említett destruktív folyamat eredményeképp szabaddá váló egységekhez tud bekötni. A neurofilamentális kompakció és a calpain mediálta spektrin proteolysis térben és időben kolokalizált az axoplazmán belül, ezt kettősjelöléses immunhisztokémia segítségével sikerült igazolni.

A mitochondriumok károsodása szintén a beáramló kalcium következménye. A nagy mértékben megnövekedett intracitoplazmatikus kalcium ugyanis akkumulálódik a károsodás környezetében lévő mitochondriumokban. Ennek hatására a mitochondriumok belsejében a transzmembrán potenciál összeomlik, ami az úgynevezett mitochondriális tranzíciós permeabilitási pórus (mitochondrial permeability transition pore, MPT) kinyílásához vezet. Ezen keresztül víz áramlik a mitochondrium belsejébe, az megduzzad, sőt végül szétreped. Egyes kutatók szerint ily módon az események további alakulásában jelentős szerepe lehet a lokális energiaellátás zavarának is (60). A szétesett mitochondriumokból cytochrom c szabadul fel, ami képes a caspase aktiválására (14). A caspase a calpain hatását potenciózza, illetőleg képes a spektrin irreverzibilis hasítására. (Cytochrom c elleni, valamint caspase specifikus spektrin lebontási termék (spektrin breakdown product; SBDP 120) elleni antitesttel végzett kettős jelöléses vizsgálatokkal tisztázták ezen folyamatok szoros kapcsolatát.)

A mikrotubulusok számának csökkenése hátterében a beáramló kalcium hatására történő strukturális dezintegrálódás áll. Sejt/axon szinten ezek a folyamatok a károsodás helyén, az axoplazmatikus transzport zavarát eredményezik, ami az axon progresszív duzzadásához majd – mintegy 3-6 óra alatt – annak kettészakadásához vezet. A distalis szakasz ezt követően Waller szerint degenerálódik.

Fontos hangsúlyozni, hogy az eddig leírtak korántsem jelentik a diffúz axonális károsodás univerzális modelljét, sőt a legújabb kutatások alapján egy ennél jóval összetettebb kép van kibontakozóban. Ezek szerint az axonszakadás tulajdonképp csak egy végső, közös út, amely számos különböző módon létrejött traumás axonkárosodás eredménye lehet. Feltételezhető például, hogy különösen a kis átmérőjű, nem túl vastagon myelinizált axonok esetén enyhe koponyatraumánál (mild head injury) tulajdonképp maga a trauma okoz olyan mechanikai vagy biokémiai elváltozást a citoskeletonban, ami az axoplazmatikus transzport zavarához vezet, a folyamat mindenesetre cystein-proteáz aktivitás nélkül zajlik. Továbbá valószínűsíthető, hogy súlyosabb trauma esetén viszont az axonokban a kalcium-influx hatására olyan folyamatok is elindulnak, amelyek végső soron az anterográd axoplazmatikus transzport retrográddá konvertálódását eredményezik. Ennek következménye az lenne, hogy ezekben az esetekben nincs axonduzzadás valamint az axon distalis részének degenerációja után nem képződik „retractió ballon” (79). Ez az elképzelés felveti

annak lehetőségét, hogy minden eddigi olyan állatkísérletes vagy humán módszer, ami a „retractiós ballon” kimutatására épült, tulajdonképp alábecsüli a károsodás mértékét. Két magyarázat kínálkozhat az egyes axonok eltérő viselkedésének megértéséhez. Az első pusztán szerkezeti jellegű, eszerint a jelenséget az magyarázná, hogy a széles átmérőjű, vastagon myelinizált axonok inkább neurofilamentumokban dús, míg a vékonyak inkább mikrotubulusokban gazdag axoplazmával bírnak. A második szerint az axonra ható erők nagyságában lenne különbség, oly módon, hogy az egyes axonok károsodásának mértékét a rá ható erő, és ennek következtében az axoplazmába jutó kalcium eltérő mennyisége határozná meg.

A DAI kialakulására vonatkozó ma elfogadott, fent részletezett elgondolások alapvető szerepet tulajdonítanak a sérülést kiváltó mechanikai erők (gyorsulás-lassulás, centrifugális erő) hatására létrejövő axonköteg vongalódásnak, melyek az ismert „predilekciós helyeken” (subcorticalis fehérállomány, corpus callosum, agytörzs) hoznak létre diffúz axonális károsodást (7, 9, 27).

Rágcsálókban a fenti elváltozásokat legmegbízhatóbban az ún. impakt akcelerációs (IA) vagy súly-ejtési modellekben tudjuk előidézni, melyek lényege, hogy az agytörzsben az axonkárosodást az alátámasztott fej tetejére ejtett súly hatására a craniocervicalis átmenetben létrejövő hirtelen flexio (a fehérállományi pályák megnyúlása) hozza létre (46, 69). Annak ellenére, hogy a sérülés mechanizmusa alapján logikus volna, hogy a gerincvelőben is létrejöjjenek károsodott axonok, ilyen jellegű vizsgálatok alig történtek. Lighthall (40) közvetlen agykérgi sértést kiváltó (controlled cortical impact; CCI) modellben, Hamberger (30) pedig rotációs gyorsulási modellben írt le elszórtan károsodott axonokat az agytörzs és a gerincvelő átmeneti szakaszán (cranio-cervicalis átmenet; CCJ). Emberben csak anekdotikus közlésként említi Shannon, hogy „megrázott gyermek szindrómában”, azaz „shaken baby syndrome” esetén a nyaki gerincvelőben károsodott axonokat látott (76).

A jelenség szisztematikus vizsgálatára mindeddig annak ellenére nem került sor, hogy az axonkárosodás esetleges kimutatása támpontot adhatna a humán esetek igazságügyi orvosszakértői boncolásának kiterjesztéséhez (gerincvelői szegumentumok részletes elemzése) illetve az axonszakaszok vongalódását követő axonkárosodás vizsgálata a spondylotikus myelopathia illetve a centrális gerincvelő sérülés kórereditére vonatkozóan is újabb adatokkal szolgálhatna.

4. Kimenettel becslés (és nehézségei) súlyos koponyasérülések esetén

a, Felvételi paraméterek (illetve a kórházi felvétel utáni első 24 óra paraméterei) alapján

Napjainkban a nemzetközi szakirodalomban ezen a területen messze a legelismertebb egy az IMPACT (International Mission for Prognosis And Clinical Trials) adatbázisra épülő Maas és munkatársai nevével fémjelzett – online prognózis kalkulátorral is rendelkező – kimenetelt becslő rendszer (78). Három – egymásra épülő – modellt fejlesztettek ki, amelyek a 6 hónapos mortalitást, illetve maradandó károsodást előrejelzik közepes vagy súlyos koponyasérültek esetében. Közvetlenül a sérülést követően a prognózis megbízható becslése komoly nehézségekbe ütközik. A cél egy olyan prognózis modell kiépítése volt, amely a sérült kórházi felvételekor rendelkezésre álló kórjelzőkre támaszkodva megbízható előrejelzést adhat. Fontos volt, hogy a prognózis modell csupa olyan felvételi adaton alapuljon, melyek lehetővé teszik a modell alkalmazását a beavatkozásokat megelőzően, hiszen így jelentős mértékben hozzájárulhat a korai klinikai döntés meghozatalához és elősegíti a különböző betegcsoportok maradandó sérüléseinek az összevetését is. Továbbá az előrejelző modelleknek fontos szerepe lehet a jövőbeni randomizált kontrollált vizsgálatok (randomized controlled trial; RCT) tervezésében, illetve az azok eredményeit interpretáló statisztikai vizsgálatok szempontjából.

Az IMPACT adatbázist tulajdonképp 8 különböző RCT-ban és 3 leíró epidemiológiai tanulmányban részt vevő betegek adatainak összevonásával alakították ki. Végül 8509 14 évnél idősebb olyan sérült került a tanulmányba, akik 1984-1997 között szenvedték el súlyos illetve közepesen súlyos koponya-agysérülésüket ($GCS \leq 12$).

A kimenettel megítéléséhez a sérülés után 6 hónappal felvett Glasgow kimenettel skála (Glasgow Outcome Scale; GOS) értéket használták. A nemzetközi szakirodalomban leírt, és széleskörűen elfogadott GOS a sérülés következményeinek alapján 5 csoportot határoz meg (36, 87, 92):

1. halál
2. vegetatív státusz
3. súlyos maradandó károsodás
4. közép-súlyos maradandó károsodás

5. jó felgyógyulás

Azon esetekben, ahol a 6 hónapos GOS nem volt tanulmányozható a 3 hónapos adatokat vették alapul. Az értékelésnél a GOS 1. (halálozás) - GOS 2-5. (túlélés) előrejelzés és a kedvezőtlen GOS 1-3. és kedvező GOS 4-5. kimenetel közötti viszonyt vették figyelembe.

A tanulmány során kezdetben kiválasztottak olyan - a trauma bekövetkezte után legkésőbb 12 órával rendelkezésre álló – 26 paramétert melyek potenciálisan prognosztikus értékkel bírhatnak:

1. demográfiai tényezők: kor, nem, faj, iskolázottság
2. klinikai állapotot jelző elváltozások: kiváltó ok, GCS, pupilla reakció
3. másodlagos inzultusok: hypoxia, hypotensio, hypotermia
4. Vérnyomás: systolés, dyastolés
5. CT jellegzetességek
6. Biokémiai faktorok: vércukor, haemoglobin (Hgb) szint, egyebek.

Ezután a – már meglévő IMPACT adatbázisból – a legnagyobb prediktív erővel bíró, olyan paramétereket határozták meg, amelyek a vizsgált páciensek többségénél elérhetőek voltak.

A kor és a motoros válasz pontszáma minden beteg esetében elérhető volt. Pupilla reakciót 2 vizsgálatban nem rögzítettek (emiatt 7 474 páciens közül 338 esetben nem volt erre vonatkozó adat). A kiterjesztett modell felállításakor is ki kellett zárniuk egy tanulmányt, mivel ott nem került rögzítésre a hypoxia/hypotensio megléte, illetve a CT paraméterei, így ekkor 6 999 esetből tudtak kiindulni.

A laboratóriumi modell kidolgozásakor csak 4 tanulmányt tudtak figyelembe venni (3 554 beteggel), mert csak ezekben rögzítették a vércukor és a Hgb értéket.

Mivel az adatokban a fent részletezett hiányosságok mutatkoztak – hogy teljes adatsorokkal dolgozhassanak – a több ezer meglévő adat alapján statisztikailag kipótolták a hiányzó értékeket. Erre a célra az úgynevezett „R-software” MICE algoritmusát alkalmazták, és összességében a szükséges adatok mintegy 5, 13 illetve 8 százalékát nyerték ily módon az alap a kiterjesztett illetve a laboratóriumi modell esetén.

Első körben az egyes paraméterek prediktív erejét vizsgálták meg; statisztikai módszerként a logisztikus regressziót alkalmazták a hat hónapos GOS értékekre

vonatkozólag. Majd – miután megvizsgálták és kizárták az egyes paraméterek közötti interakció lehetőségét – többparaméteres logisztikus regresszióval – az egyes paramétereknek a hat hónapos GOS értékének előrejelzésére mutatott prediktív erejét meghatározva – építették fel a prognózis kalkulátor modelljeit.

Végül három – egymásra épülő - prognózis modellt állapítottak meg:

➤ az **alapmodell** (core) a következő paraméterekkel:

- kor
- GCS-motorikus válasz
- pupilla reakció

➤ **kiterjesztett modell** (core+CT):

- alapmodell+
- másodlagos károsodások: hypoxia, hypotensio
- CT jellemzők (Marshall CT beosztás)
- traumás subarachnoideális vérzés (tSAV) jelenléte/hiánya
- traumás epiduralis vérzés (EDV) jelenléte/hiánya

➤ **laboratóriumi modell**: kiterjesztett modell+labor paraméterek (vércukor, Hgb)

A fenti módszerrel létrehozott prognosztikus modellek hatékonyságát belső és külső validálás folyamán ellenőrizték. A belső validáláshoz az IMPACT adatbázist, míg a külső validálás folyamán a CRASH RCT adatait használták.

Fentiek szerint az IMPACT betegeinek adatai alapján létrehozott prognózis kalkulátor külső validálásához a pácienseket az CRASH RCT adatbázisából választották ki. (Eredeti célját tekintve a CRASH tanulmány 1999-2004. között készült, nemzetközi kettős-vak, placebo-kontrollált, randomizált, melynek során 48 óráig methylprednison infúziót alkalmaztak a sérülést követően.) Az eredeti CRASH tanulmányba 10.008 felnőtt került be, $GCS \leq 14$, akik a sérülés időpontjához képest 8 órán belül kerültek felvételre. Mivel az IMPACT adatbázis betegei súlyos vagy középsúlyos – azaz $GCS \leq 12$ – sérültek voltak, 6.681 pácienszt választottak ki, amelyek beérkezési $GCS \leq 12$, illetve 6 hónapos utánkövetést sikerült elvégezni. Mindezeket túlmenően a külső validáláshoz azért esett a választás a CRASH tanulmányra, mert az IMPACT és a CRASH study $GCS \leq 12$ koponyasérültjeinek adatai sok szempontból hasonlóak. A CRASH tanulmány betegei ugyanakkor csekély mértékben idősebbek voltak, mint az IMPACT tanulmányé és a felvételi motoros pontszám (GCS) is esetenként magasabb

volt. A 6 hónapos halandóság 28% az IMPACT-ban, 32% a CRASH-ban és a kedvezőtlen végkifejlet a páciensek közel felénél következett be (48% IMPACT, 47% CRASH).

Mindkét esetben osztályozási teljesítménygörbe (receiver operating characteristic curve; ROC) felvétele történt, és a görbe alatti terület (area under the curve; AUC) alapján következtettek a modell hatékonyságára. Az AUC 0,5 (noninformatív modell) és 1,0 (tökéletes modell) között variálódik.

Mivel a CRASH tanulmány folyamán nem rögzítették a laborvizsgálatok eredményeit, illetve a hypoxiára és a hypotensiora valamint az epiduralis vérzésre vonatkozó adatokat, ezért csupán az alapmodellt illetve a kiterjesztett protokoll egy formáját (az alapvizsgálatokon kívül a Marshall beosztást illetve a traumás SAV-ra vonatkozó információt tartalmazza) sikerült ily módon validálniunk (alapmodellt 6276, kiterjesztett modellt 5309 esetre).

A legtöbb prognosztikus információt hordozó kórjelzőként a kort, felvételi motoros reaktivitást illetve pupilla reakció meglétét/hiányát találták. Ezen kórjelzők már a legelső, traumás koponya-agysérültekről készült tanulmányokban meghatározó szereppel rendelkeztek. Megállapították, hogy a CT által szolgáltatott információk további prognosztikus jelentőséggel bírnak. A Marshall CT beosztás néhány tulajdonságot kombinál, ezért prognosztikai felhasználhatósága korlátozott. További validálása a modelleknek szükségszerű, azonban sok esetben a kívánt adatok nem álltak a rendelkezésre az IMPACT tanulmányban. Az EDV jelenléte egy kedvezőbb végkimenetelt valószínűsített, amely az intracranialis haematoma gyors műtéti evakuációjával, és a relatíve kisebb direkt agysérüléssel magyarázható. A labor paramétereket jelenleg még nem tartják teljes értékű kórjelzőnek koponyasérülések esetén. A glukóz és Hgb-ről bebizonyosodott, hogy prediktív erővel bírnak, azonban hatásuk kisebb, mint más kórjelzőé. Megállapították, hogy noha az alvadási paraméterek relevánsnak tekinthetők a végkifejlet szempontjából, a vizsgált tanulmányokban nem találtak megfelelő mennyiségű adatot erre nézve. A laboratóriumi paraméterek további megfigyelése és feldolgozása szükséges, mivel pl. intenzív terápiás ellátás során a hyperglycaemia gyors kezelése jelentősen csökkentheti a mortalitást. A koponyán kívüli sérülések hatásait ugyancsak nem tudták figyelembe venni, mivel nem került elegendő adat rögzítésre az IMPACT tanulmányban.

A javasolt pontrendszerek alátámaszthatják a klinikus előzetes véleményét az agykoponya sérülés súlyosságáról és prognózisáról. A modellek megalkotói szerint ezen statisztikai modellek csakis segíthetik, de nem helyettesítik a klinikai megítélést, ugyanakkor nem is elfogadott, hogy a klinikus csupán modellek alapján kezelje a betegét. Az előrejelzéseket óvatosan kell kezelni, és nem javasolt a kezelés meghatározásának alapjául venni. Megállapították, hogy a prognózis modellek validitását, és alkalmazhatóságát számos tényező befolyásolhatja. A helyi betegellátás szintje régióként változik, amely lényegesen befolyásolja a sérülés végkifejletét. Előzőleg lényeges különbséget tapasztaltak az USA-beli eredmények és a nemzetközi végkimeneteli eredmények között. A CRASH tanulmány alapján a fejlett országokban kezelt sérültek felépülési valószínűsége jobb. Ez azzal is magyarázható, hogy az anyagi és ezáltal a technikai feltételek jobbak voltak, mint a fejlődő országokban, hiszen az előrejelzések rosszabbak lehetnek, ha az adekvát kezelésben későn részesült a páciens – köszönhetően az ellátási rendszer felépítésének, a szükséges képalkotó vizsgálati lehetőségek hiányának. A fejlett országokban a munkacsoport tanulmányában bemutatott modell azért is jobban alkalmazható, mivel általában több és pontosabb információval rendelkeznek a sérültről.

A fenti tanulmánynak azonban néhány korlátja is van. Az vizsgált betegeket 1984-1997 között kezelték. Annak ellenére, hogy a némileg frissebb adatokkal rendelkező CRASH tanulmány betegein végzett validálás igazolta a modellek prognózisának az érvényességét, meggyőződéssel állítható, hogy az akkori betegek mai korszerű módszerekkel történő kezelése jobb felépülési mutatókkal rendelkezne. Ugyanakkor napjainkban a GCS, így a motoros válasz, általában értékelhetetlen a korai szedálás, és/vagy relaxálás következtében. Mindezen megfontolások mellett azonban az IMPACT prognózis modellek megbízhatóan lehetővé teszik a várhatóan jó illetve rossz 6 hónapos kilátásokkal rendelkező páciensek adekvát megkülönböztetését.

Az IMPACT adatbázis kialakulása és a prognózis modellek meghatározása után – annak szerzői - egy internetes alapú prognózis kalkulátort hoztak létre – ez bárki számára elérhető a www.tbi-impact.org címen (22, 32, 34, 47, 78).

b, Kimenetel becslés az elsődleges CT képeken látható elváltozások alapján

Jóllehet a fentiekben részletezett felvételi adatokon alapuló prognózis becslő rendszerek tartalmazzák az elsődleges CT képekre vonatkozó adatokat is, van létjogosultsága a csupán eme tényezőre alapozott prognózisbecslő eljárásoknak is, hiszen a klinikai gyakorlatban a felvételi CT nagyfokban meghatározza a terápiás döntést egy adott sérült esetén. A CT felvételeken látható elváltozásoknak sokáig nem tulajdonítottak megfelelő jelentőséget. Például bazális cisternák hiánya esetén a betegeket évtizedekig úgy kezelték, mintha CT felvételük negatív lenne, holott kimenetelük végül általában katasztrofális volt.

Marshall és munkatársai ebből kiindulva tűzték ki céljukul, hogy létrehozzanak egy új osztályozási rendszert a koponyasérülésekről, melynek segítségével jósolni lehet a koponyaűri nyomásemelkedés rizikóját. Ennek segítségével lehetőség nyílna a kimenetel korai becslésére, akkor is, ha csak a kor, klinikai státusz, illetve a CT felvételek állnak rendelkezésre. Próbáltak olyan jeleket találni a korai felvételeken, melyek később az intracranialis nyomás emelkedésére utalhattak, így lehetővé téve a korai monitorozás elrendelését. Emellett fontosnak tartották, hogy pontosabb leírást adjanak a sérülésekről, és összefüggést találjanak a CT felvételeken látható elváltozások, valamint a klinikai észlelés között. 1991-ben dolgoztak ki, egy az általuk összeállított adatbázis alapján (Traumatic Coma Data Bank), egy hosszú ideig prognosztikai szempontból egyedülálló, nemzetközileg széles körben elfogadott és alkalmazott beosztást, mely a sérültek CT felvételein látható elváltozások típusán és súlyosságán alapult (48). A diffúz sérülés négy fő kategóriáját különítették el, elsődlegesen a makroszkóposan látható pathológia, a cisterna kompresszió, illetve a középvonal eltolódás mértéke alapján. Emellett további két kategóriát állapítottak meg a 25 cm³-t meghaladó, magas vagy kevert denzitású lézió eltávolítása alapján (2. táblázat). Több felmérésben vizsgálták a Marshall-féle beosztás prediktív értékét. Nemzetközi ajánlások szerint a beosztás a kimenetel egyik legerősebb előrejelzője (2).

Kimutatták, hogy lineáris összefüggés van a kimenetel és az elsődleges CT alapján megadott diagnózis között, mely a mortalitás szignifikáns prediktorának bizonyult. A CT felvételeken látható elváltozások közül szoros kapcsolatot mutattak ki az agyduzzanat és a középvonal eltolódás mértéke, valamint a kimenetel között (48).

Kategória	Definíció
Diffúz sérülés I. /Nincs látható eltérés/	Nincs látható eltérés a CT felvételen
Diffúz sérülés II.	Cisternák megtartottak 0-5mm középvonal eltolódással és/vagy: lézióra utaló denzitás jelen lehet, de nincs magas- vagy kevert denzitású lézió mely 25cm ³ -t meghaladná, esetleges csont fragmentumokkal vagy idegentestekkel együtt
Diffúz sérülés III. /Duzzadás/	Cisternák komprimáltak vagy hiányoznak 0-5mm középvonal eltolódással, 25cm ³ -t meghaladó magas- vagy kevert denzitású lézió nélkül
Diffúz sérülés IV. /Eltolódás/	Középvonal eltolódás > 5mm, 25cm ³ -t meghaladó magas- vagy kevert denzitású lézió nélkül
Eltávolított tömeges lézió	Bármely sebészileg eltávolított lézió
Nem eltávolított tömeges lézió	Magas- vagy kevert denzitású lézió mely 25cm ³ -t meghaladja, sebészileg nincs eltávolítva

2. táblázat A Marshall féle beosztás

2005-ben Maas és munkatársai publikáltak egy nagyobb lélegzetű vizsgálatot, mely a CT felvételeken látható elváltozások immáron elsődlegesen prognosztikai szempontból történő feldolgozását célozta meg. Célul tűzték ki, hogy a CT felvételeken látható elváltozások hatását vizsgálják a kimenetelre, hogy összefüggéseket találjanak a különböző elváltozások közt, valamint egyes elváltozások és egyéb kimenetelt befolyásoló faktorok közt (42).

A CT felvételeken látható elváltozások közül, a már vizsgált eltérések mellett egyéb kritériumokat is vizsgáltak és pontoztak, pontosítva és átalakítva az eddigi beosztások által fontosnak tartott tényezőket. A középvonal eltolódás mértékét – másokhoz hasonlóan (71) - milliméteres kategóriákba sorolták, a kimenetelt további alcsoportokra osztották. Megvizsgálták az egyes elváltozások, majd a Marshall-féle klasszifikáció

prognosztikai szerepét. A Marshall-féle beosztás elemeit átcsoportosították, kisebb csoportokat alkottak, emellett újabb elemekkel bővítették ki a kategóriákat. Javította a becselőértéket a tSAV – mint ahogy ezt már több korábbi megfigyelés is jelezte (24, 37, 61) – valamint a kamrába törő vérzés meglétének vizsgálata, illetve az eddig vizsgált változók köztük a bazális cisternák állapotának, illetve a tömeges lézióknak a további alkategóriákra osztása (3. táblázat). A klinikai alkalmazhatóság megkönnyítése és egyértelművé tétele érdekében egy pontrendszert kapcsoltak az egyes kritériumokhoz, melynek segítségével számszerűsíthetővé vált a sérülés mértéke (42).

A klasszifikációt kiegészítve egyéb elemekkel, valamint individuális faktorokkal (kor, pupillák állapota) jobb becslést kaptak a kimenetelnek (43, 44, 47).

➤ Bazális cisternák		
• Normál tágasságú		0
• Szűkítettek		1
• Eltűntek		2
➤ Középvonal eltolódás		
• Nincs, vagy eltolódás $\leq 5\text{mm}$		0
• Eltolódás $> 5\text{mm}$		1
➤ Epiduralis vérzés		
• Van		0
• Nincs		1
➤ Kamrába törő vérzés vagy tSAV		
• Nincs		0
• Van		1
* Az így kapott összeghez 1 pont hozzáadandó (az érték 1-6 közötti lesz)		

3. táblázat A Rotterdam-skála elemei

c, Kimenetel becslés a központi idegrendszer szöveti károsodásának specifikus biomarkerei alapján:

Súlyos koponyasérülések prognosztikájában a harmadik lehetőség, az idegrendszeri károsodást specifikusan jelző biomarkerek beazonosítása, majd a későbbiek során diagnosztikus célú felhasználása. Ezen a sokat kutatott területen noha napjainkig számos ígéretesnek tűnő biomarkert sikerült beazonosítani: S-100 β protein, neuron specifikus enoláz (NSE), glial fibrillary acidic protein (GFAP), myelin bázikus

protein (MBP), c-Tau protein, spektrin lebontási termékek stb. (65, 66, 82) az igazi áttörés még várat magára. Noha ezen sorok írója személyesen is részt vesz abban az Egyesült Államok hadügyminisztériuma által finanszírozott, nemzetközi együttműködésben megvalósuló nagyszabású kutatásban – „Biomarkers of Brain Injury: Magnitude, Secondary Insults and Outcome” fantázianevű tanulmány – melynek célja a legnagyobb prediktív erővel bíró biomarkerek beazonosítása, terjedelmi okokból ebben az értekezésben az ezirányú kutatásokra bővebben nem áll módjában kitérni.

II. Célkitűzések

1. Koponyasérüléshez társuló diffúz axonális károsodás kísérletes vizsgálata

- A diffúz axonális károsodás mértéke és az azt kiváltó energia összefüggésének leírása
- Az akcelerációs - decelerációs mechanizmussal kialakuló koponyasérüléshez társuló, távoli (gerincvelői) DAI jelenségének igazolása
- A gerincvelői DAI és az azt kiváltó, a koponyára ható mechanikai energia összefüggésének vizsgálata
- A szelektív calpain-inhibitor MDL-28 170 hatásának elemzése: az axonális membrán-permeabilitási zavar gátlásának vizsgálata

2. A Pécsi Súlyos Koponyasérült Adatbázis létrehozása és feldolgozása

- Prognosztikai faktorok azonosítása súlyos koponyasérültek ellátása során
- Elsődleges CT vizsgálatokon látható elváltozások halálozást befolyásoló szerepének meghatározása, ezzel egyidejűleg a Marshall-féle beosztás; Rotterdam score alkalmazhatóságának és prediktív erejének vizsgálata a hazai betegpopulációban.

III. Anyagok és módszerek

1. Koponyasérüléshez társuló diffúz axonális károsodás kísérletes vizsgálata

a, Koponyasérülés előidézése

Az értekezés alapjául szolgáló kísérletekhez 300-400 g Wistar (Charles River, Budapest) patkányokat használtunk. Műtét előtt a patkányokat egy plexiből készült dobozban 4% isoflurán (Forane, Abott, Magyarország), 70% N₂O és 30% O₂ keverék segítségével elaltattuk majd 0 méretű Miller laryngoscope lapoc és méretre vágott szilikon tubus alkalmazásával orotrachealisan intubáltuk. A műtét ideje alatt az állatokat folyamatos altatásban tartottuk (1,5-2% isoflurán, 70% N₂O és 30% O₂ keveréke) Ohmeda Tec 4 Anesthetic Vaporizer-hez (Ohmeda Inc., Madison, WI) csatlakoztatott altatógép segítségével (Inspira ASV, Harvard Apparatus, USA). Az állatok szövettani feldolgozása előtt a peritoneum üregébe juttatott nátrium-pentobarbitál-túladagolással értünk el szívmegállást („túlaltatás”), majd fixálószeret tartalmazó oldattal transzkardiálisan perfundáljuk.

A Marmarou és Foda által leírt impakt akcelerációs (IA) koponya trauma modell (23, 46) diffúzan elszórt, a koponya sérülés hatására károsodott axonok kialakulását idézi elő elsősorban a hosszúpályák agytörzsi szakaszán (tractus corticospinalis (TCSp) medulláris szakasza, a decussatio pyramidorum, lemniscus medialis (LM) és a fasciculus longitudinalis medialis (FLM) nyúltvelői szakasza), anélkül, hogy társuló fokális sérülés kialakulna. A műtét során a patkány fejét sztereotaxiás készülékben rögzítettük, majd borotválás és fertőtlenítés után a fejbőrön hosszanti metszést ejtettünk, hogy a Lambda és a Bregma varratok közötti koponyafelszín szabaddá tegyük. E két varrat közé a középvonalban egy rozsdamentes acélból készült fémkorongot (átmérő: 10 mm, vastagság: 5 mm) rögzítettünk cianoakrilát segítségével. Ezt követően a standard fej- és testtartó szivacsra helyeztük az állatot, ahol szíjakkal rögzítettük, majd az említett fémkorongra 450 g tömegű súlyt ejtettünk 2 m magasságból a Marmarou-féle IA készülék plexi-csőven át. A koponyasérülés létrehozása után a fémkorongot eltávolítottuk, majd megvártuk, míg a spontán légzés vissza nem tért. Ha a spontán légzés 20 másodperc múlva sem tért vissza, akkor az állatokat ismét intubáltuk és 100%

O₂-nel lélegeztettük felébredésükig. Koponyacsont-törés esetén az állatot a további kísérletekből kizártuk.

b, Kísérleti elrendezés

A diffúz axonális károsodás mértéke és az azt kiváltó energia összefüggésének leírását célzó kísérleteink esetében három súlyossági fokozatot alkalmaztunk, úgymint 0,5 m, 1 m és 1,5 m magasság a Marmarou-féle modellben. Minden súlyossági kategóriában alapvetően három különböző túlélési idővel számoltunk: 0,5 h, 1 h, 2 h. A legsúlyosabb sérülés kategóriájában külön vizsgáltuk a 6 h-s túlélést is. Kontrollként 2 sérülést nem szenvedett állat szolgált. Minden csoportban 6 állatot vizsgáltunk (4. táblázat).

		Túlélési idő (h)			
		0,5	1	2	6
A trauma súlyossága (m)	0,5	6	6	6	-
	1	6	6	6	-
	1,5	6	6	6	6

4. táblázat: Kísérleti csoportjaink felosztása - A diffúz axonális károsodás mértéke és az azt kiváltó energia összefüggésének leírását célzó kísérleteink esetében

A gerincvelőben történő diffúz axonális károsodást vizsgáló kísérleteink esetében két különböző trauma súlyossági fokot alkalmaztunk, 1 m és 2 m magasság a Marmarou-féle modellben. Ez esetben is mindkét súlyossági kategória esetén három különböző túlélési időt vizsgáltunk. Minden csoportban 5 állatot vizsgáltunk (csoportonként 1 állat sérülés nélküli kontrollt jelentett) (5. táblázat).

		Túlélési idő (h)		
		2	6	24
A trauma súlyossága (m)	1	5	5	5
	2	5	5	5

5. táblázat: Kísérleti csoportjaink felosztása - A gerincvelőben történő diffúz axonális károsodást vizsgáló kísérleteink esetében

A szelektív calpain-inhibitor MDL-28 170 hatásának elemzését célzó kísérleteinknél 4 állat részesült MDL-28 170 kezelésben, 4 állat vivőanyagot és traumát kapott, 3 állat szolgált sérülésmentes kezeletlen kontroll gyanánt. Minden trauma egységesen 2 m magasból történt a Marmarou-féle modellben. A túlélési idő szintén egységesen 2 óra volt.

c, Immunhisztokémia – diffúz axonális károsodás kimutatására

A beta-amyloid precursor protein (APP) az úgynevezett gyors anterográd axoplazmatikus transzport segítségével mozog, ennek következtében felhalmozódik az axonkárosodás által érintett szakaszokon. Napjainkban az anti-APP immunhisztokémia a DAI egyik legszélesebb körben alkalmazott kimutatási módja (80). Elsődleges antitest gyanánt nyúlban termeltetett anti-APP-t, → másodlagos antitestként biotinilált anti-nyúl antitestet alkalmaztunk. A munka egy nemzetközileg leírt és elismert protokoll alapján zajlott. Ezen eljárás főbb lépései:

- 1) A metszetek mosása 3x10 percig PBS-ben (foszfát puffer oldat – Phosphate Buffered Saline).
- 2) Endogén peroxidáz gátlás; 0,5% hidrogén-peroxid PBS-ben oldva, 30 percig.
- 3) Mosás 3x10 percig PBS-ben.
- 4) Antigén feltárás:
 - pH = 6-os citrát pufferben áztatás
 - 5 percig mikrohullámú sütőben melegítés max. 45 °C hőmérsékletre
 - 5 perc hűtés mélyhűtőben
 - Ismét 5 perc mikrohullámú sütőben a fentihez hasonlóan.
- 5) Állni hagyjuk a metszeteket 20 percig szobahőmérsékleten.
- 6) Gyorsmosás 3x PBS-ben.
- 7) Nem specifikus antigén blokkolás:
 - 4 % BSA (marha szérum albumin – Bovin Serum Albumin) PBS-ben oldva, oldathoz 20 µl Triton X-et adunk.
 - Szobahőmérsékleten inkubáljuk 40 percig
 - A metszetek mosása 10 percig 1%-os BSA/PBS-ben

- 8) A primer antitest felviteléhez 1:6 000 arányú APP:1% BSA/PBS oldatot készítünk, majd ebben az oldatban a metszeteket egy éjszakán át 4 °C-on inkubáljuk.
- 9) A metszetek mosása 3x10 percig 1%-os BSA/PBS-ben
- 10) Másodlagos antitestünkkel – biotinilált anti-rabbit (BAR) – 1:200 arányú BAR:1% BSA/PBS oldatot készítünk, majd metszeteinket ebben 1 órán át szobahőmérsékleten inkubáljuk.
- 11) Mosás 3x10 percig PBS-ben.
- 12) Az avidin-biotin komplex (ABC) elkészítése a Vectastain rendszer szerint:
 - 5 ml PBS-be 2 csepp A komplexet adunk és összekeverjük
 - 2 csepp B komplexet adunk hozzá és ismét összekeverjük
 - 30 percig állni hagyjuk a komplexet.
- 13) Metszeteinket 1 órán át inkubáljuk a fenti módon elkészített ABC-komplexben (amplifikáció).
- 14) Mosás 3x10 percig PBS-ben.
- 15) Előhívás diamino-benzidin (DAB) segítségével:
 - 5 ml desztillált vízhez adunk 2 csepp puffert 4 csepp DAB-ot, és 2 csepp hidrogén-peroxidot
 - 15 percig állni hagyjuk metszeteinket a fenti oldatban
- 16) Leállítjuk az előhívást PBS pufferben.
- 17) Tárgylemezre húzzuk, és lefedjük metszeteinket fénymikroszkópos analízis céljából.

d, Hisztokémia – tormagyökér peroxidáz kimutatása – MDL-28 170 hatását vizsgáló kísérletünknel

A tormagyökér peroxidázt (HRP; Sigma Aldrich Hungary) egy órával a koponyasérülés előidézését megelőzően, már altatott és stereotaxiás készülékben rögzített koponyájú állatban az oldalkamrába injektáltuk (Stoelting stereotaxiás készülék, Paxinos-Watson stereotaxiás patkány- agy- atlasz, koordináták: a Bregma craniometriás pont mögött 1 mm, lateralsan 1,5 mm és az agyfelszíntől 3,5 mm mélyen).

Az MDL-28 170-et – mely az Aventis Pharmaceuticals ajándékaaként állt rendelkezésünkre – egyszeri, farok-vénába adott 30 mg/kg bólus-adagban alkalmaztuk. Oldószerként – s egyúttal a kontroll állatok kezelésére is – 1 ml vivőanyagot használtunk, mely polyethilenglykol300 és etanol 9:1 arányú keverékéből állt. A fenti adagolást Markgraf és mtsai. leírása (45) illetve a szerzővel történt levelezés alapján választottuk. (A szer és vivőanyaga nehezen vihető oldott állapotba, kizárólag ultrahangos kezeléssel („szonikátor”) érhető el a megfelelő injektáláshoz szükséges viszkozitás.)

A feltételezett axolemma károsodás miatt HRP-t felhalmozó axonszakaszok kimutatására a fent leírtak szerinti transzkardiális perfúzióhoz 2% paraformaldehid és 2,5% glutáraldehid 0,1 M Millonig-pufferben képzett oldatát használtuk. Az agytörzs előkészítését követően 50 µm-es vibratom metszeteket készítettünk, és a szövetekben kötött peroxidázt a cobalt glucose oxidase módszerrel tettük láthatóvá (64, 70). Ennek során a metszeteket 37 °C-on 0,05% DAB, 0,2% -D-glucose, 0,04% ammonium chloride, és „glucose oxidase type II” (0,41 mg/100 ml) (Sigma Aldrich Hungary) 0,1 M Millonig pufferen képzett oldatában inkubáltuk kétszer egy órán át. A metszeteket üveglemezre húztuk, szárítottuk, alkohol-xyol fürdőben derítettük, majd fénymikroszkópos vizsgálatra alkalmas fedőlemezzel fedtük.

e, Digitális képanalízis

A tárgylemezre húzott metszetek víztelenítése és lefedése után azokat egy SPOT-RT 2.2.1 (SPOT Diagnostic Instruments Inc.) digitális kamerával felszerelt Nikon Eclipse 600 fotómikroszkóppal elemeztük, digitális felvételeket rögzítettünk. Az eredmények kvantitatív feldolgozása minden kísérlet során vak módszerrel történt, a vizsgált minták eredetét illetően tájékozatlan közreműködő bevonásával. A vizsgálatokat NIH IMAGE J, valamint IMAGE-PRO PLUS 5.0.1 képelemző programok alkalmazásával végeztük.

A koponyasérülés kiváltotta diffúz axonális károsodás illetve a gerincvelői axonkárosodás elemzésekor a medulláris pyramis területén két, egyenként 40 000 µm²-es rácsot vetítettünk a NIKON 600-as mikroszkóp és SPOT-RT 2.2.1 digitális kamera segítségével 50x-es nagyításon felvett képre, (NIH IMAGE J) s az összes típusos immunpozitív axon-profil leszámoltuk, míg az FLM területén egy 25x-ös nagyításon

felvett képre vetülő $160\,000\ \mu\text{m}^2$ -es rácsban végeztünk hasonló számolást. Ugyanezt végeztük el a CCJ szegmentum területén is. A gerincvelő cervico-thoracalis (C-Th) átmenetének területén állatonként hat, rendszerezetten gyűjtött metszetben a $2\ \mu\text{m}$ -nél nagyobb átmérőjű axon-profilokat számoltuk meg egy $160\,000\ \mu\text{m}^2$ -es rácsban, melyet úgy vetítettünk a digitális fényképre, hogy a legtöbb károsodott axont foglalja magában. Az eddig leírt esetekben ezt követően meghatároztuk az $1\ \text{mm}^2$ -re eső immunpozitív axonok számát – az úgynevezett axondenzitást. A gerincvelő thoraco-lumbalis (Th-L) szakaszán hasonló módon jártunk el, itt azonban nem a fenti régióknál alkalmazott, fent leírt denzitás-meghatározási módszert követtük, hanem – az immunreaktív axonok alacsony száma miatt – az egy adott látótérben detektált összes jelölt axon számát határoztuk meg.

Az MDL-28 170-re vonatkozó kísérletek esetében a permeabilitási vizsgálatoknál meghatároztuk a kijelölt rácsba eső HRP-jelölt axonok átlagos hosszát, vastagságát minden egyes kísérleti állat esetében.

f, Statisztikai analízis

Statisztikai vizsgálatainkat SPSS 11.5 for Windows szoftver alkalmazásával végeztük. A szignifikáns különbség határértékét minden esetben $p < 0,05$ -ben határoztuk meg. A diffúz axonális károsodás mértékét és az azt kiváltó energia összefüggésének leírását célzó kísérleteinknél az axolemma károsodás következtében HRP-t felvevő axonok hosszának és vastagságának elemzése során Student-t tesztet használtunk. Míg a gerincvelői diffúz axonális károsodás vizsgálatánál a károsodott axonok denzitás (mm^2 -re vonatkoztatott jelölt axon-szám) értékeinek kvantitatív összehasonlítására Scheffe-féle posthoc többváltozós analízissel kiegészített ANOVA segítségével került sor. A trauma súlyossággal és a túlélési idővel való összefüggés vizsgálatokor regressziós analízist is végeztünk.

2. A Pécsi Súlyos Koponyasérült Adatbázis létrehozása és feldolgozása

a, Prognosztikai faktorok azonosítása súlyos koponyasérültek ellátása során

A PTE ÁOK, majd KK Regionális Kutatásetikai Bizottság által engedélyezetten a Pécsi Súlyos Koponyasérült adatbázis 2002 júniusában indult útjára azzal a céllal, hogy a klinikai epidemiológiai kutatásokhoz illetve a betegek követéséhez használható információs bázist teremtsen és az ellátás-, az alkalmazott protokollok auditálását szolgálja. 2008 decemberének végéig 305 súlyos koponyasérült adatai kerültek a rendszerbe, közülük 71 volt nő és 234 férfi. Koponyasérülés az anamnézisben illetve az úgynevezett nem sebészi reszuszcitáció utáni $GCS \leq 8$ képezte a bekerülés fő kritériumait. (Ez egyébként megegyezik a súlyos koponyasérülés napjainkban világszerte elfogadott definíciójával (11).)

Az adatbázisban rögzített adatainkat három fő csoportba sorolhatjuk:

- A kórházi felvételnél már – vagy rövid idővel utána – rendelkezésre álló adatok: életkor, nem, felvételi GCS, sérülés típusa (elesés, közlekedési baleset, egyéb), alkoholos befolyásoltság, polytraumatizáció, első mért intracranialis nyomás (intracranial pressure; ICP) érték, első mért artériás középnyomás (mean arterial blood pressure; MABP) érték, első mért pCO_2 és pO_2 értékek, coagulopathia, a felvétel időpontja (hétköznapi – hétvége, munkaidő – ügyelet).
- Elsődleges ellátással kapcsolatos paraméterek: kamradrain alkalmazása, operáció típusa, operáció időpontja (hétköznapi – hétvége, munkaidő – ügyelet).
- Hosszútávú kezelés adatai illetve monitorozott paraméterek: intenzív osztályon töltött napok száma, bakteriális szövődmény fellépése (pozitív liquorlelet vagy haemokultúra), monitorozott adatokból származtatott paraméterek: órák száma, amikor $ICP > 20$ Hgmm; órák száma, amikor $MABP < 90$ Hgmm; órák száma, amikor $pCO_2 < 30$ vagy > 45 Hgmm; órák száma, amikor $pO_2 < 60$ Hgmm.

Fenti adatok nagy része klinikai információ, mely a Klinika Intenzív Osztályán rögzített élettani adatokat (Philips Intelliview MP40 monitor-rendszer adatai 72 óránként letöltve központi monitorról, percnkénti intervallumokban: ICP, MABP, pulzus, $SatO_2$), továbbá GCS, GOS, agyi oxigén és szöveti hőmérséklet (Lycox) illetve Astrup értékeket tartalmaznak. A CT és MRI vizsgálatok archiválása mellett a mikrobiológiai tenyésztések eredményét is tartalmazza az adatbázis. Emellett az

elbocsátott betegek rendszeres visszarendelése, a túlélők kognitív tesztekkel való követése illetve endokrin követéses vizsgálatok képezik a rendszer további elemeit.

Statisztikai analíziseinket SPSS 11.5 szoftver segítségével végeztük. A legfőbb alkalmazott módszer az egy- illetve többparaméteres logisztikus regresszió volt.

b, Elsődleges CT-képek elemzése

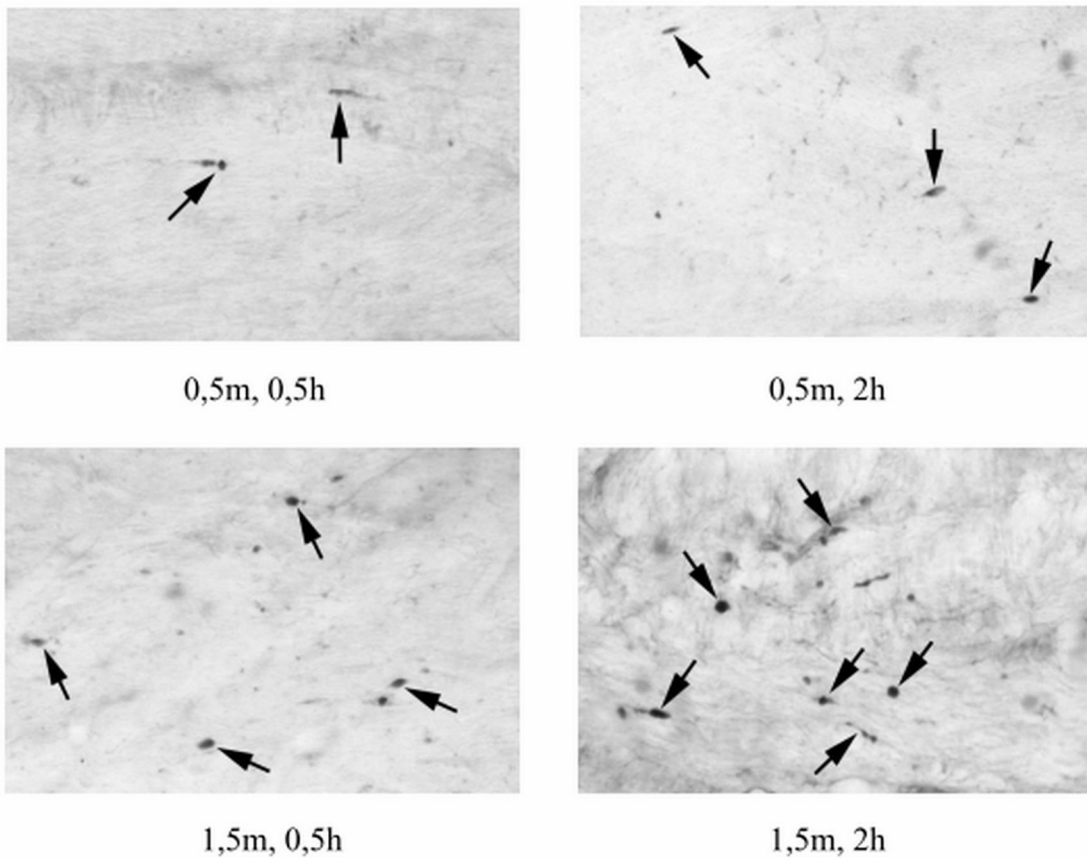
A felvételkor készülő elsődleges CT vizsgálatok elemzése során 99 súlyos koponyasérült (nem sebészi reszuszcitáció utáni $GCS \leq 8$) CT vizsgálatait és túlélési adatait vetettük egybe. Negyvenhat esetben hagyományos CT felvételek kiértékelésére volt lehetőség, ötvenhárom esetben digitális képek számítógépes analízise történt DicomWorks 1.3.5 szoftverrel. Minden esetben a kórházba kerülés utáni – súlyos koponyasérültek esetén rutinszerűen készülő – legelső CT vizsgálat felvételeit tanulmányoztuk, hogy ily módon elkerüljük a másodlagosan kialakuló és az esetleges sebészi tevékenység következtében létrejövő elváltozások zavaró hatását. A Marshall-féle beosztás valamint a Rotterdam score megállapításán túl számos további, – klinikai tapasztalatok szerint a koponyaüri nyomásfokozódás indirekt jeleként értelmezhető – elváltozást elemeztünk. Ilyenek voltak többek között: contusióos vérzés; oedema részleges/generalizált; epiduralis vérzés; impressziós törés; intracerebralis vérzés; kamrába törő vérzés; petechiás vérzés; subarachnoidealis vérzés; subduralis vérzés; cisterna kompressziója/hiánya; középvonal eltolódás; plexus choroideusok és corpus pineale szimmetriája (74). Dicommal elemezhető eseteinknél emellett vizsgálatra került a contusióos vérzés térfogata (cm^3); epiduralis vérzés térfogata (cm^3); intracerebralis vérzés térfogata (cm^3); subduralis vérzés térfogata (cm^3); vérzések össz-térfogata (cm^3).

Adataink statisztikai feldolgozásához ugyancsak egy- illetve többparaméteres logisztikus regressziót alkalmaztunk SPSS 11.5 szoftver segítségével.

IV. Eredmények és megbeszélés

1. A diffúz axonális károsodás mértéke és az azt kiváltó energia összefüggésének vizsgálata

Fénymikroszkópos vizsgálattal minden egyes túlélési és súlyossági csoportban jól láthatók a piramispályában (tractus corticospinalis; TCSp) elszórtan a körülírt immunpozitivitások. Az immunfestés az APP-IR axonok korábbi vizsgálatokban megismert megjelenését eredményezte: duzzadt, axonballon-szerű alakzatokban jelent meg az immunpozitivitást jelző DAB-csapadék. Patomorphológiailag semmiféle különbség nem volt tapasztalható az egyes túlélési idők, illetőleg a különböző súlyosságú trauma hatására létrejövő elváltozások között. Ránézésre is feltűnő volt azonban, hogy az egyébként hasonló megjelenésű IR-okból relatíve kevesebb látható enyhébb trauma, vagy rövidebb túlélési idő esetén ugyanakkora területen (2. ábra).



2. ábra Típusos anti-APP immunpozitív axonok különböző trauma súlyosság és túlélési idő esetén

Statisztikai analízisünket tekintve, először kiszámítottuk az egyes traumásúlyossági és túlélési időcsoportok axondenzitásának átlagait (6. táblázat).

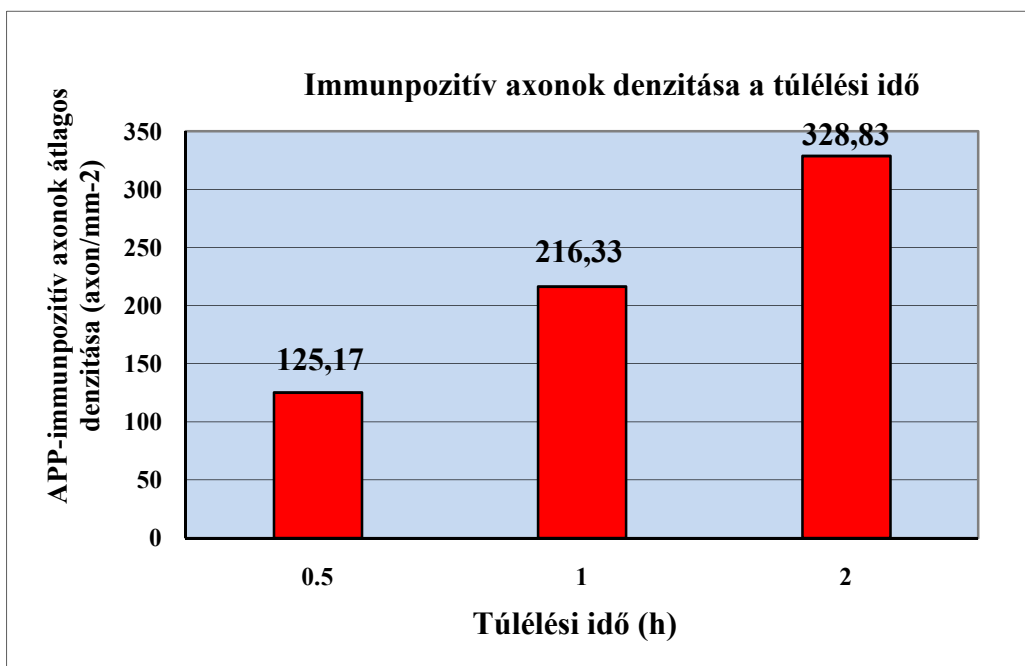
		A trauma súlyossága		
		0,5 m	1 m	1,5 m
Túlélési idő	0,5 h	58,21±9,16	125,17±15,22	247,17±31,56
	1 h	126,05±40,66	216,33±20,96	272,08±74,68
	2 h	171,37±57,88	328,83±52,10	399,17±139,92
	6 h	-	-	540,88±90,15

6. táblázat: Az egyes állatcsoportok axondenzitásának átlagértékei (átlag±szórás, mean±SD)

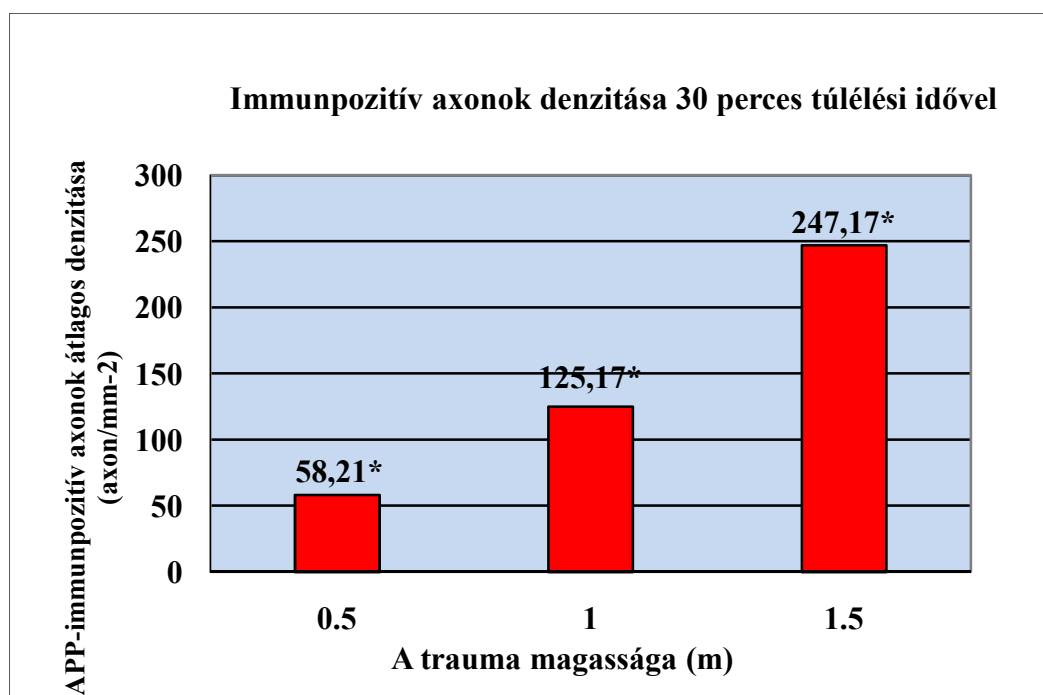
Már ebből a táblázatból is kitűnik, hogy minél súlyosabb traumát szenvedett egy állat, illetve minél tovább élt túl, átlagosan annál több axon mutatott APP-jelölődést.

Következő lépésként két-két állatcsoport adatait összevetve független kétmintás t-próbákat végeztünk. Az első grafikonon (3. ábra) a diffúz axonális károsodás mértékét a túlélési idő függvényében ábrázoltuk. Noha az összefüggések nem szignifikánsak, jól látható a határozott tendencia, miszerint az APP-vel jelölődő axonok száma egyre növekszik a trauma után eltelt idővel.

Második grafikonunk (4. ábra) a diffúz axonális károsodás mértékét a kiváltó trauma súlyosságának függvényében ábrázolja. Jól látható a statisztikailag is szignifikáns összefüggés, azaz minél nagyobb a kiváltó trauma, annál több axon károsodik.



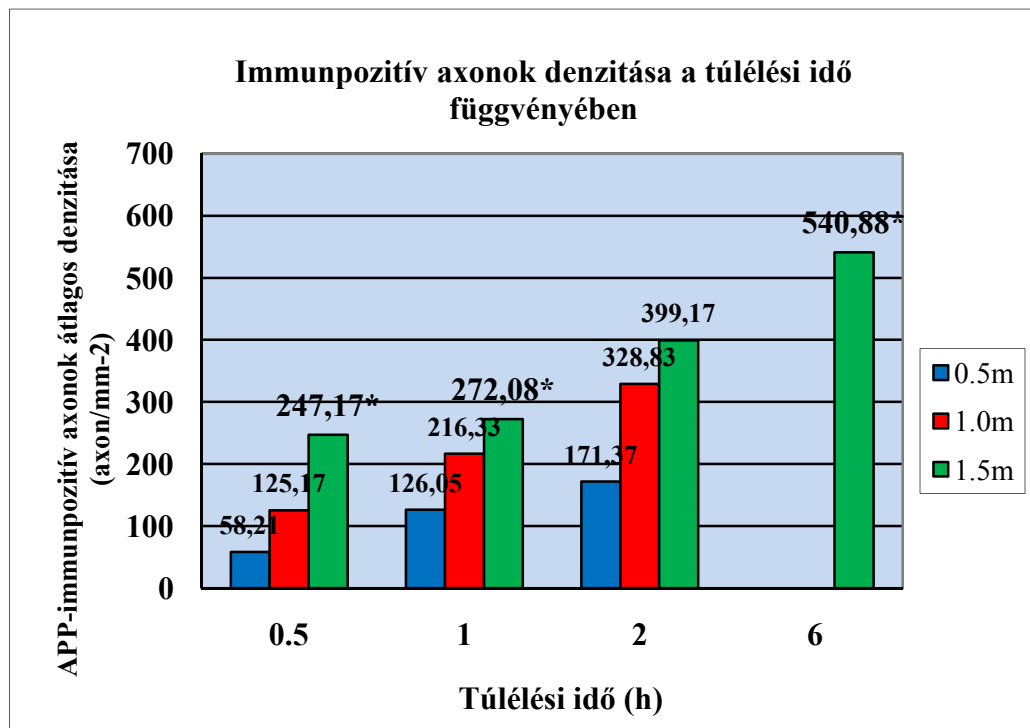
3. ábra: A diffúz axonális károsodás mértéke a túlélési idő függvényében



4. ábra: A diffúz axonális károsodás a kiváltó trauma súlyosságának függvényében

A harmadik grafikon (5. ábra) némileg ötvözi az előző kettő tulajdonságait, hiszen ez is a túlélési idő függvényében mutatja a DAI-t, ugyanakkor az egyes túlélési időknél külön ábrázolódnak az egyes magasságokon mért denzitások. Ábrázoltuk a 6

órát túlélő állatok adatait is, melyek egyébként szignifikánsan magasabbak mind a 0,5, mind az 1 órát túléltekénél.



5. ábra: A diffúz axonális károsodás a túlélési idők függvényében, külön megjelenítve az egyes időpontoknál a különböző magasságokon mért denzitás

Összefoglalva, statisztikai eredményeink egyértelműen alátámasztják, hogy annál drámaibb axonpusztulást detektálhatunk minél súlyosabb az azt előidéző trauma, és minél hosszabb idő telt el.

Fénymikroszkópos eredményeink azt mutatják, hogy enyhe koponyatrauma esetén is ugyanolyan morfológiájú axonális károsodás zajlik le az agyban, mint súlyos trauma esetén. Különbség csupán a károsodott axonok számában mutatkozik. Külön jelentőséget tulajdoníthatunk annak a megfigyelésnek, hogy sem a közepes súlyosságú, sem az enyhe koponyatrauma esetén nem tapasztaltunk neurológiai eltérést, sem a súlyos sérülésnél, észlelhető poszttraumás epilepsziás görcsök sem a légzés leállása nem volt tapasztalható. A 0,5 m-es magasságból kiváltott trauma olyan enyhe behatást jelent kísérleti modellünkben, mellyel kapcsolatos megfigyelések alapot adhatnak arra az első hallásra talán meglepő és tényekkel nehezen alátámasztható feltételezésre, hogy akár hétköznapi életünk minor fejtraumái is okozhatnak morfológiailag kimutatható axonális károsodást. Ez a provokatív feltételezés a jövőben még egy sor morfológiai

és funkcionális kutatást igényel különféle fajokban, de helyességét már több korszerű képzővizsgálaton alapuló tanulmány is alátámasztja (52, 56, 89).

Vizsgálatainkkal sikerült a Marmarou modell olyan, jól reprodukálható, relatíve szűk szórással alkalmazható, módosítását elkészíteni, mely alkalmas a „minor koponyatraumák” során vélhetően fellépő diffúz axonális károsodás vizsgálatára, s így a minor koponyatraumák kiváló kísérletes modelljéül szolgálhat.

Statisztikai következtetéseinket tekintve egyértelműen igazoltuk, hogy – jóllehet már nagyon enyhe trauma is károsít axonokat – a diffúz axonális károsodás kialakulása függ a kiváltó trauma súlyosságától, vagyis súlyosabb trauma nem okoz minőségileg más elváltozást, viszont a pusztuló axonok száma meredeken nő.

Eredményeink ismételten igazolják, hogy a diffúz axonális károsodás progresszív folyamat: minél több idő telik el a traumát követően, annál több axon válik APP-immunpozitívvá, vagyis mutatja a DAI egyértelmű jelét.

Ugyanebből következik viszont, hogy a röviddel a trauma után csak nagyon enyhe elváltozásokat mutató, ám később egyértelműen, súlyosan sérülő axonok tetemes része nem jelölődik APP-ellenanyaggal a korai szakaszban. Ily módon, aki közvetlenül a trauma után alkalmaz APP jelölést, súlyosan alábecsülheti a ténylegesen kialakuló kórkép súlyosságát. Emiatt a közeljövőben szükségesnek tartjuk, hogy történjenek hasonló vizsgálatok az APP akkumulációt megelőző citoszkéletális elváltozás markereivel is. Mivel ezen markerek irodalmi adatok szerint jóval korábban jelzik a károsodott axonokat (79), alkalmazásuk részint bepillantást nyújthatna az axonokban közvetlenül a trauma után zajló folyamatokba, másrészt pedig új, megbízhatóbb eljárást jelenthetne a DAI mértékének megítélésére röviddel a trauma után.

2. Koponyasérüléshez társuló gerincvelői diffúz axonális károsodás

A diffúz axonális károsodásra vonatkozó korábbi vizsgálatok felvetették annak lehetőségét, hogy a klinikai tünetek (átmeneti légzésleállás, görcsroham, agytörzsi reflexek átmeneti kiesése) nélküli, enyhe koponyasérülés esetén is jöhetnek létre immunhisztokémiai vizsgálatokkal detektálható, károsodott axonok. Előzetes kísérletes vizsgálatainkban erre a kérdésre kerestük a választ, amikor összesen 36 állatot tettünk ki IA koponyasérülésnek. Az állatok 1-1 harmadában a szokványos 2 m helyett 50, 100, 150 cm-ről alkalmaztuk a 450 g tömegű súlyt a fentiekben leírt kísérleti beállításban. Az

állatok arányos csoportjának agyát 30, 60, 120 perc után dolgoztuk fel a már leírt módon, meghatározva az APP-IR axonok denzitását a TCSp-ban.

A fénymikroszkópos elemzés során már harminc perc elteltével a TCSp területén a típusos APP-IR axon-szegmenseket láttuk, a károsodott, jelölt axonok száma és a rajtuk látható alaktani jegyek az eltelt idővel arányosan a sérülés progresszióját mutatták, ugyanakkor kvalitatív vizsgálataink során – összehangban korábbi kísérleteinkben tett megfigyeléseinkkel – nem találtunk érdemi morfológiai különbséget az eltérő nagyságú mechanikai hatás következtében APP-IR-t mutató axonszakaszok között.

Az adatok elemzése azt mutatta, hogy a diffúz axonális sérülést kiváltó tárgy tömegével arányosan nőtt az axonkárosodás mértéke: az APP-IR axonok száma $42,2 \pm 5,4$ (átlag \pm SD/mm²) 0,5 m, $194 \pm 26,6$ 1 m és $430,8 \pm 64,2$ 1,5 m magasság esetén; hasonlóan, közel szignifikáns összefüggés mutatkozott az axonkárosodás mértéke és a kiváltó noxa közt eltelt idő vonatkozásában: az APP-IR axon-szegmensek átlagos denzitása $170,6 \pm 42,5$ (átlag \pm SD/mm²) 30-, $210 \pm 57,6$ 60-, és $280,7 \pm 79$ 120 perccel a trauma után.. Az összefüggést a regressziós analízis még inkább alátámasztotta: az APP-IR axonok átlagos denzitása és a túlélési idő közti összefüggés esetében a p érték 0,017-nk adódott, míg a sérülés súlyosságánál p 0,001 volt, miközben az r értéke 0,52.

A gyorsulósos-lassulósos koponyasérülés kiváltotta gerincvelői DAI kvalitatív fénymikroszkópos elemzése során a DAI a már ismert agytörzsi pálya-szakaszokon (TCSp, FLM, LM) IR axon-szakaszok kialakulásában jelentkezett, az APP jelölés elsősorban duzzadt, immunjelölt-, időnként feltöredezett, elszakadt szegmenseken, az RMO-14 jel pedig lobulált, vacuolizált, és szintén gyakran elszakadt szegmenseken volt megfigyelhető.

A craniospinális átmenet területén a TCSp tartalmazta elsősorban az IR-axonokat, míg a C-Th és a Th-L szakaszon döntően a hátsó kötél és ritkán az elülső columna. Az axonok e szakaszokon döntően a citoskeletális károsodás markerével jelölődtek, mely morfológiailag az agytörzsben leírt RMO-14-IR-al teljesen megegyezően jelentkezett, ugyanakkor, a jóval kisebb számban detektált APP-IR axonszakaszok a gerincvelőben meglepő módon elsősorban az RMO-14-IR társaikra hasonlító lobulált, vacuolizált megjelenést mutatták.

A kétoldalas ANOVA elemzés (Scheffe-féle post-hoc elemzéssel kiegészítve) azt mutatta, hogy a károsodott –IR- axonok denzitása mind a sérüléstől eltelt idővel, mind pedig a kiváltó noxával (súly/ejtési magasság) arányosan nőtt. Egy-, illetve két méterről ejtve a 450 g súlyt, illetve 2-, 6-, 24 óra túléléssel a TCSp-ben és az FLM-ben a p értékek az alábbiak szerint alakultak: a TCSp: $2,2 \times 10^{-17}$ APP-vel és $7,1 \times 10^{-12}$ RMO-14-el, az FLM: $1,4 \times 10^{-6}$ APP-vel és $2,7 \times 10^{-17}$ RMO-14-el. Kettő- és hat órás túlélés közt ismét szignifikáns változás állt be: $p=1,5 \times 10^{-4}$ a TCSp-ben APP-IR-al, ugyanakkor nem volt szignifikáns változás a 6 és 24 órás túlélési idő közt.

A közepesen súlyos/súlyos traumát elszenvedett (2 m ejtési magasság) csoportban az RMO-14-IR sérült axonok denzitása minden esetben szignifikánsan nagyobb volt, mint az APP-IR axonoké, különösen az FLM-ben ($p=1,08 \times 10^{-9}$). Az alacsonyabbnak adódó denzitási értékektől eltekintve hasonló megfigyeléseket tettünk a cervico-thoracalis régióra vonatkozóan is. E területen a károsodott, IR axonok denzitása maximumát hat órával a trauma után érte el, ($p=0,006$ 2 és 6 óra közt APP esetében), ráadásul itt az axon-károsodás mértéke és a kiváltó noxa közti kapcsolat még nyilvánvalóbb volt: $p=7,1 \times 10^{-10}$ 1 m és 2 m ejtési magasság közt APP, és $p=3,15 \times 10^{-10}$ RMO-14 esetében. Az RMO-14-IR axonok denzitása e vizsgált szakaszon is szignifikánsan magasabb volt, mint az APP-IR axonoké ($p=7,5 \times 10^{-6}$) (7. táblázat).

A Th-L átmenetben enyhe sérülés (1 m) esetén gyakorlatilag nem találtunk immunreaktív axon szakaszt, ugyanakkor súlyosabb sérülés (2 m) esetén az RMO-14 IR axon-szegmensek abszolút száma szignifikánsan magasabbnak bizonyult az APP-IR-nál ($p=1,32 \times 10^{-6}$), s mindkét immunfestés esetében a legtöbb károsodott axont 6 órával a sérülés után tudtuk megszámolni.

Az enyhe koponyasérüléssel kapcsolatos legfrissebb klinikai vizsgálatok modern képalkotó eljárások alkalmazásával mind több példát hoznak fel arra, hogy az akut szakban klinikai tüneteket nem okozó, később ugyanakkor akár tartós egészségkárosodásra és életminőség romlásra vezető „minor koponyasérülés” esetén az agyállományban szerkezeti eltérések detektálhatók: diffusion tensor imaging (DTI) során fracionált anizotrópia vizsgálattal illetve susceptibility weighted imaging-el (SWI) DAI közvetett illetve közvetlen jelei fedezhetők fel az agyállományban (18, 58, 59).

Szövetblokk	Terület	Túlélési idő (óra)	APP átlag \pm SD		RMO-14 átlag \pm SD	
			1 m	2 m	1 m	2 m
1 - CCJ	TCSp	2	188 \pm 30,3	542 \pm 48,2	104 \pm 51,2	984 \pm 68,9
		6	260 \pm 36,7	862 \pm 37,7	118 \pm 19,4	1114 \pm 255,2
		24	306 \pm 91,3	888 \pm 101,3	116 \pm 48,4	1100 \pm 374,2
	FLM	2	104 \pm 20,7	228 \pm 40,9	54 \pm 28,7	436 \pm 40,3
		6	154 \pm 32,1	256 \pm 67,3	66 \pm 33,8	494 \pm 60,2
		24	124 \pm 57,7	254 \pm 68,0	46 \pm 27,3	466 \pm 69,7
2 - C-Th		2	22 \pm 14,8	96 \pm 20,7	44 \pm 27,3	204 \pm 37,2
		6	54 \pm 11,4	154 \pm 45,1	46 \pm 28,7	256 \pm 84,5
		24	26 \pm 24,1	116 \pm 15,2	30 \pm 16,7	222 \pm 41,2
3 - Th-L		2	neg	7,6 \pm 3,8	neg	17,6 \pm 5,1
		6	neg	7,6 \pm 4,1	neg	20,8 \pm 5,3
		24	neg	5,6 \pm 2,4	neg	14,8 \pm 3,4

7. táblázat. APP-, és RMO-14-IR axonszakaszok denzitása illetve száma, átlaga és standard deviáció a gerincvelő különböző szakaszaiban, 2-, 6-, 24 órával 1-, illetve 2 m magasságból kiváltott IA-koponyatraumát követően. Neg: elhanyagolható.

E klinikai jelenséget modellezik a fent részletezett állatkísérletes vizsgálataink eredményei is, melyekben az IA koponyasérülést kiváltó súly és magasság csökkentésével minden nemű klinikai tünet (légzésleállás, epilepsziás rosszullét) nélkül is előidézünk – méghozzá az alkalmazott sérülés intenzitásával és az attól eltelt idővel arányos – diffúz axonális károsodást.

E megfigyelés különösen felértékeli a diffúz axonkárosodást izoláltan előidéző IA-koponyasérülési modellben tett kísérletes terápiás észleléseinket: nem zárható ki, hogy az enyhe koponyasérültek MRI-vel és esetleg biomarker-vizsgálatokkal azonosított rizikócsoportjaiban az általunk állatkísérletekben pozitív eredménnyel kipróbált terápiás modalitások a későbbiekben klinikai kipróbálásra is kerülhetnek.

Külön jelentőséggel bír a gerincvelőben koponyasérülés kísérőjelenségeként észlelt DAI. Miközben az IA modellben a sérülést előidéző, agytörzsi vongalódásra vezető gyors cranio-cervicalis flexió következtében logikusan feltételezhető, hogy a gerincvelő felső szakaszán károsodott axonszakaszokat találunk, hasonló jelenség a

cervico-thoracalis átmenetben meglepő, a thoraco-lumbalis területen pedig teljességgel váratlan.

Az észlelt axonkárosodás magyarázata vélhetően részben abban rejlik, hogy a gerincvelő a ligamentum denticulatumoknál illetve a kilépő gyökök területén rögzített helyzetben van, tehát a cranio-cervicalis átmenetben bekövetkező extrém flexió hatására teljes hossza – a kiváltó noxától való távolsággal fordított arányban - vongálódik. Ugyancsak szerepet játszhatnak a gerincvelői DAI kiváltásában azok a „lökéshullámok”, melyek a fejtetőre eső tárgy illetve a fenti vongálódás következtében generálódnak (53, 54).

Az igazságügyi orvos szakértői gyakorlatban a megrázott csecsemő szindróma („shaken baby syndrome”) esetében eddig érdemben nem vizsgálat spinális DAI elemzése szükségességének alátámasztásán túl vizsgálataink a centrális gerincvelő szindróma és a spondylos myelopathy kialakulásának keletkezésével kapcsolatban is figyelem felhívó adatokat szolgáltatnak.

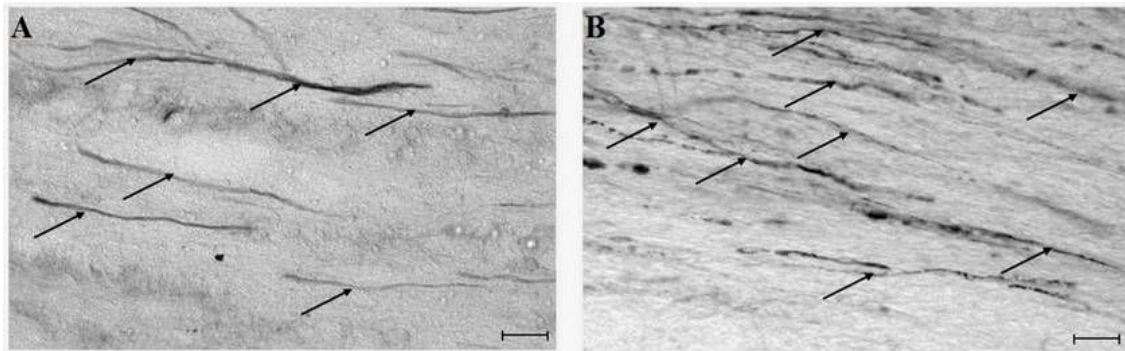
Bár évek óta tudjuk, hogy a hosszú ideig vasculáris eredetűnek feltételezett, haemorrhagiás nekrozissal magyarázott, idős spondylos betegek arca esésekor hyperextensio mechanizmussal létrejövő centrális gerincvelő lézió hátterében nem haematomyelia, hanem elsősorban axonális lézió áll (49, 55, 72), olyan modellt, mely a fenti jelenséget akár részben magyarázná, nem írtak le. Eredményeink ismeretében joggal vetődik fel, hogy az időskori, gerincvelőt komprimáló spondylos peremeknek megfelelően a gerincvelő megtörhet és flexió-, főként pedig extenzió-disztrakció hatására vongálódhat. Ez a jelenség acutan is létrejöhet, nagy kiterjedésű, diffúz axonkárosodást eredményezve (centrális gerincvelő szindróma) de krónikusan fennállva is fokozatos, kiterjedt axonkárosodást eredményezhet (spondylos myelopathy).

3. A szelektív calpain-inhibitor MDL-28 170 hatásának elemzése: az axonális membrán-permeabilitási zavar gátlásának vizsgálata

Az 1 ml vivőanyagban feloldott 30 mg/kg MDL-28 170-el illetve önmagában a vivőanyaggal 30 perccel a diffúz koponyasérülés kiváltását megelőzően fark vénán át bolus injekcióban kezelt patkányok (4-4 állat) agytörzsi metszeteinek hisztokémiai feldolgozása után végeztünk fénymikroszkópos megfigyeléseket.

Vizsgálataink során megállapítottuk, hogy fiziológias körülmények között az axon ép membrán-rendszerén át nem jutó tormagyökér-peroxidáz molekulák a sérülést követően mind a TCSp mind pedig a FLM területén számos axonba bekerültek.

A kvalitatív vizsgálattal valószínűsíthető volt, hogy a gyógyszeresen kezelt állatok esetében jóval rövidebb axonszakaszok jelölődtek a TCSp területén, mint a vivőanyaggal kezelt állatok esetében. Bár a jelölt axonok alaki megjelenésében számottevő egyéb különbség nem volt, a vivőanyaggal kezelt állatok gyakrabban tűntek hólyagosnak „vacuolizáltak”, ami a proteolyticus folyamatok előrehaladott voltára utal (6. ábra). Az is nyilvánvaló volt, hogy az FLM területén vastagabb axonszakaszok jelölődtek, mint a TCSp-ben.



6. ábra. Tormagyökér peroxidázt akumuláló károsodott membrán-permeabilitású axonok patkány TCSp-ben, két órával IA-koptyasérülést követően. A vivőanyag kezelt állat (B) axonjai hosszabb szakaszokon jelölődtek, varicosusabb, vacuolizáltabbak, mint az MDL-28 170 kezelt állatból származók (A). (A méretarány jelölés 20 μm -t jelent.)

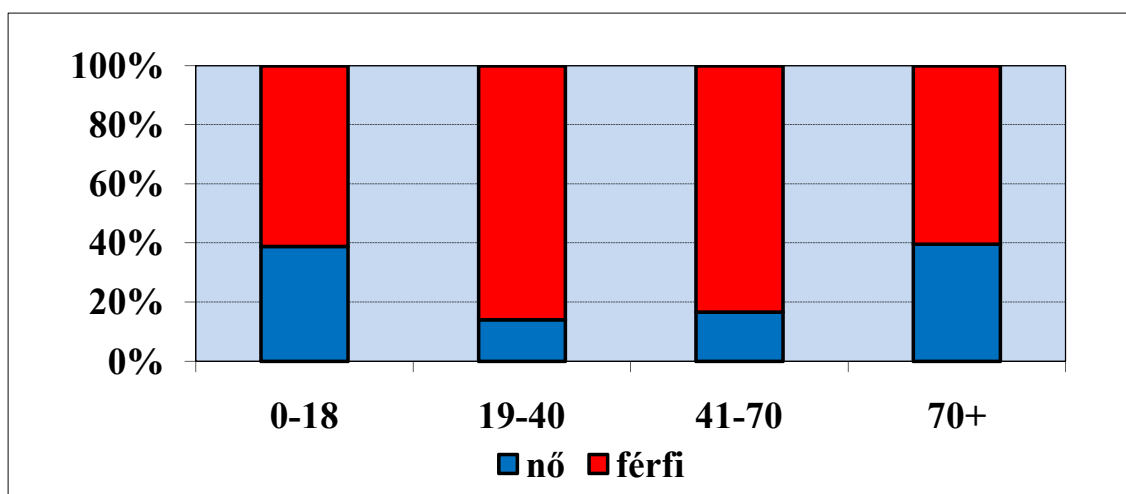
A digitális adatelemzés és statisztikai feldolgozás igazolta, hogy a tormagyökér-peroxidázt halmozó jelölt axonszakaszok hossza szignifikánsan rövidebb a gyógyszeresen kezelt állatokban a TCSp-ben ($48,1 \pm 3,4 \mu\text{m}$ illetve $84,2 \pm 5,2 \mu\text{m}$ [$t=2,57$, $df=6$, $p<0,04$]), ugyanakkor érdemi változást az FLM területén nem mutat ($120,1 \pm 10,1 \mu\text{m}$ illetve $120,4 \pm 6,2 \mu\text{m}$). Bár a vivőanyaggal kezelt állatokban mind a TCSp-ben, mind pedig a FLM-ban vastagabbnak adódott a tormagyökér-peroxidáz jelölt rostok átmérője, mint a gyógyszert is kapott patkányok esetében, e különbség nem érte el a statisztikailag szignifikáns mértéket ($2,5 \pm 0,1 \mu\text{m}$ a TCSp és $4,9 \pm 0,3 \mu\text{m}$ az FLM területén MDL-28 170 kezelés esetén, illetve $2,9 \pm 0,2 \mu\text{m}$ a TCSp és $5,8 \pm 0,3 \mu\text{m}$ az FLM területén vivőanyag kezelt állatokban).

E vizsgálat eredménye arra utal, hogy a sérülés során a DAI-t kiváltó gyorsulás-lassulás hatására vongalódást és nyírást elszenvedő axonok membránjának sérülése (ún.

„mechanoporáció”) következtében a tormagyökér peroxidáz beáramlott az axonokba, jól jelezve azokat a területeket, ahol a permeabilitási zavar következtében calpain aktiválódás feltételei fennállhattak. A trauma előtt adott calpain inhibitor az axolemmális permeabilitási zavar másodlagos (elgondolásunk szerint döntően calpain-mediált spectrin proteolysissel magyarázható) generalizálódását, azaz a permeabilitási zavar által érintett axonszakasz hossz-növekedését gátolta. Azt, hogy ez a gátló hatás az FLM területén miért nem volt mérhető, nem tudjuk egyértelműen megmagyarázni; feltételezésünk szerint a vastag axonokon kialakult pórusok mérete alapján már eleve olyan mennyiségű HRP áramlott az axon-cylinderbe, mely meggátolta az érdemi változás detektálását illetve az sem zárható ki, hogy a vastagabb axonokban az FLM területén lassabban generalizálódott a permeabilitási zavart is fokozó calpain mediált fehérjebontás.

4. Prognosztikai faktorok azonosítása súlyos koponyasérültek ellátása során

A Pécsi Súlyos Koponyasérült adatbázisba 2002 júliusától 2008 decemberének végéig 305 súlyos koponyasérült adatai kerültek. Életkoruk átlaga $52,32 \pm 19,96$ évnek adódott. Közülük 71 volt nő és 234 férfi. A 7. ábra mutatja a nemenkénti megoszlást az egyes korcsoportokban. Jól látható az a nemzetközi szakirodalomban is széleskörűen igazolt tény, hogy súlyos koponyasérülések esetén a férfiak száma minden korcsoportban magasabb a nőkénel, a legkisebb a különbség fiatal illetve időskorban (38).

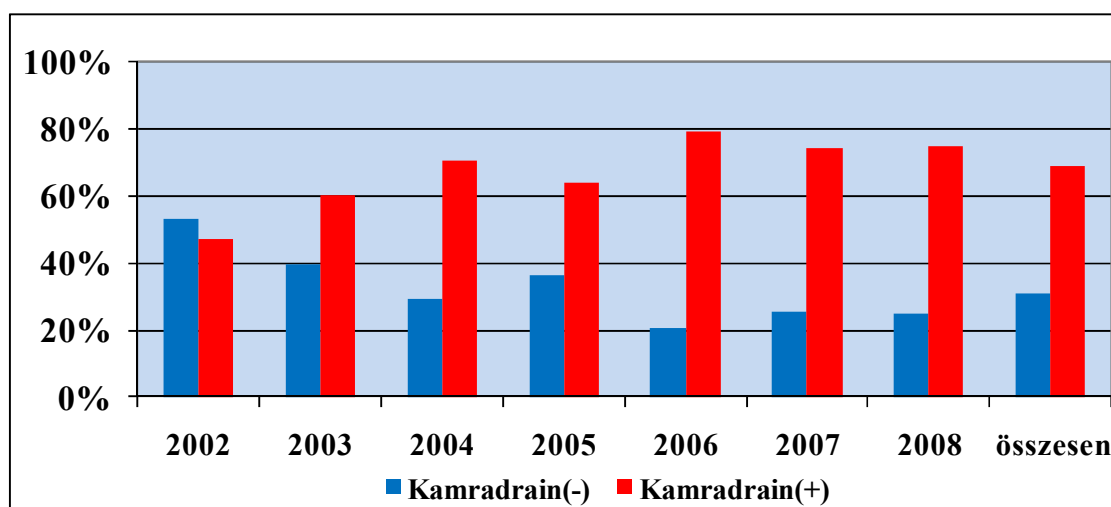


7. ábra A Pécsi Súlyos Koponyasérült adatbázis betegeinek nemenkénti megoszlása az egyes korcsoportokban

Betegeink elsődleges kórházi mortalitása rendkívül magas, 44,26%-os volt. Ugyanezen 305 beteget utánkövetve a hat hónapos halálozás 69,18%-nak adódott.

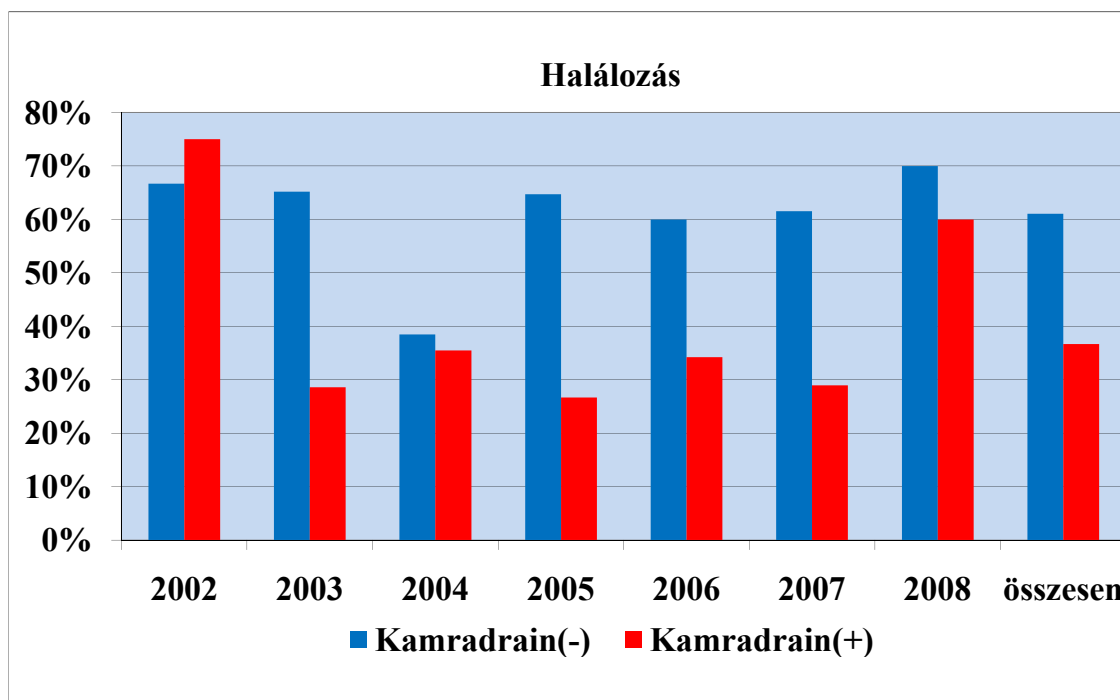
A sérülések okainak megoszlása: leggyakoribb az esés/elesés 51,48% második leggyakoribb a közúti baleset 27,54%, 3,93% bántalmazás, 3,6% főbe lövés, 13,44% egyéb.

Mivel a napjainkban érvényben lévő összes nemzetközileg elismert súlyos koponyasérült ellátási protokoll irányelvként előírja (GCS \leq 8 esetén) a kamradrain alkalmazását, (az intracranialis nyomás mérésére illetve szükség esetén liquorlebocsátásra) (11, 41) a kamradrain behelyezését tekintettük a nemzetközi standardokat követő „ICP-vezérelt” terápia indikátorának egy adott beteg esetén. A 8. és a 9. ábra a kamradrain használatát és a halálozást mutatja évenkénti bontásban. Jól látható, hogy az adatbázis indulását követő években egyre növekszik az irányelveket követve ellátott betegek aránya, a mortalitás pedig – a legelső félévet kivéve – minden évben jóval magasabb a kamradrainnel nem rendelkezők csoportjában.

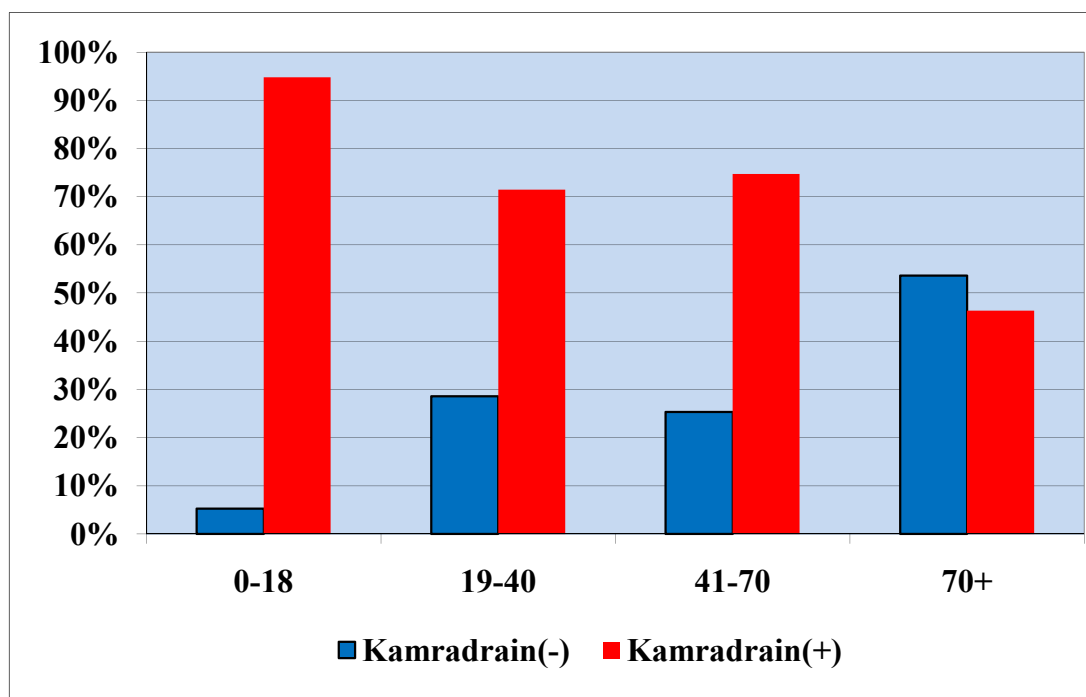


8. ábra A nemzetközi standardok követése (kamradrain alkalmazása) a Pécsi Súlyos Koponyasérült adatbázis betegek körében évenkénti bontásban

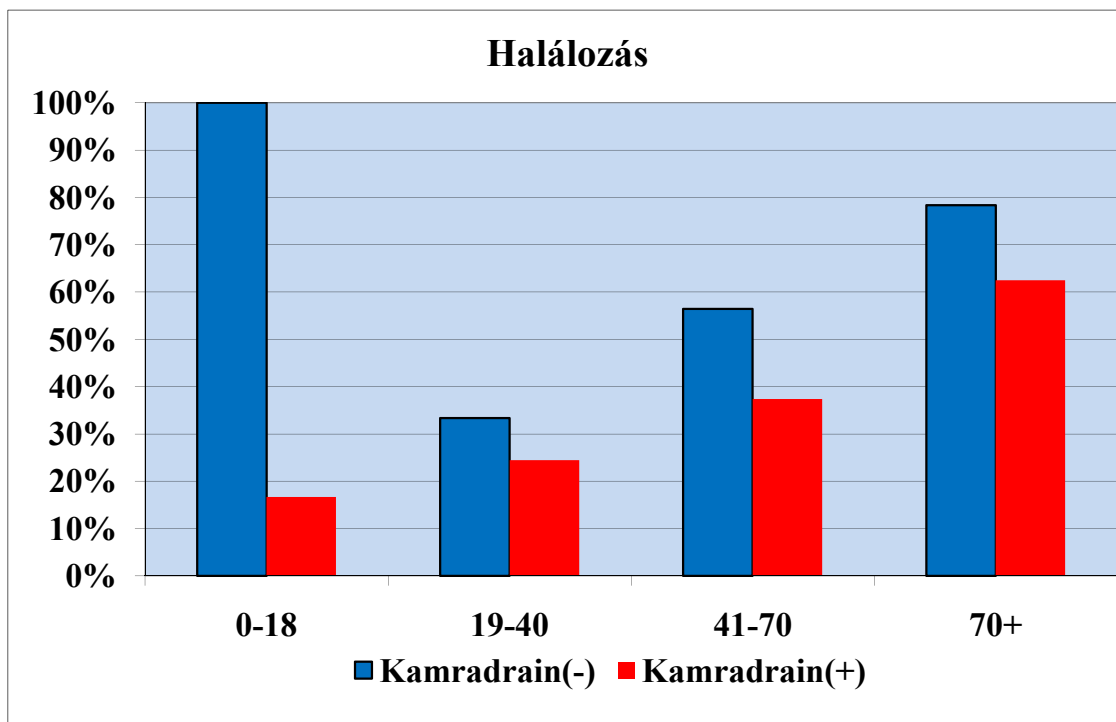
Megvizsgáltuk az irányelvek betartását illetve a halálozást korcsoportok szerinti bontásban is. A 10. és a 11. ábrán látható, hogy a fiatalabb korosztályokhoz tartozó sérültek esetén egyértelműen magasabb a kamradrain-behelyezések aránya. Szintén jól érzékelhető, hogy miközben az összes korcsoportban meghaladja a kamradrain nélkül kezelték halálozása az irányelvek szerint kezeltékét, a halálozási mutatók mindkét csoportban az életkor előrehaladtával meredeken emelkednek.



9. ábra A Pécsi Súlyos Koponyasérült adatbázis betegeinek halálozása évenkénti bontásban, a kamradrain alkalmazását is figyelembe véve



10. ábra A nemzetközi standardok követése (kamradrain alkalmazása) a Pécsi Súlyos Koponyasérült adatbázis betegei körében korcsoportonkénti bontásban

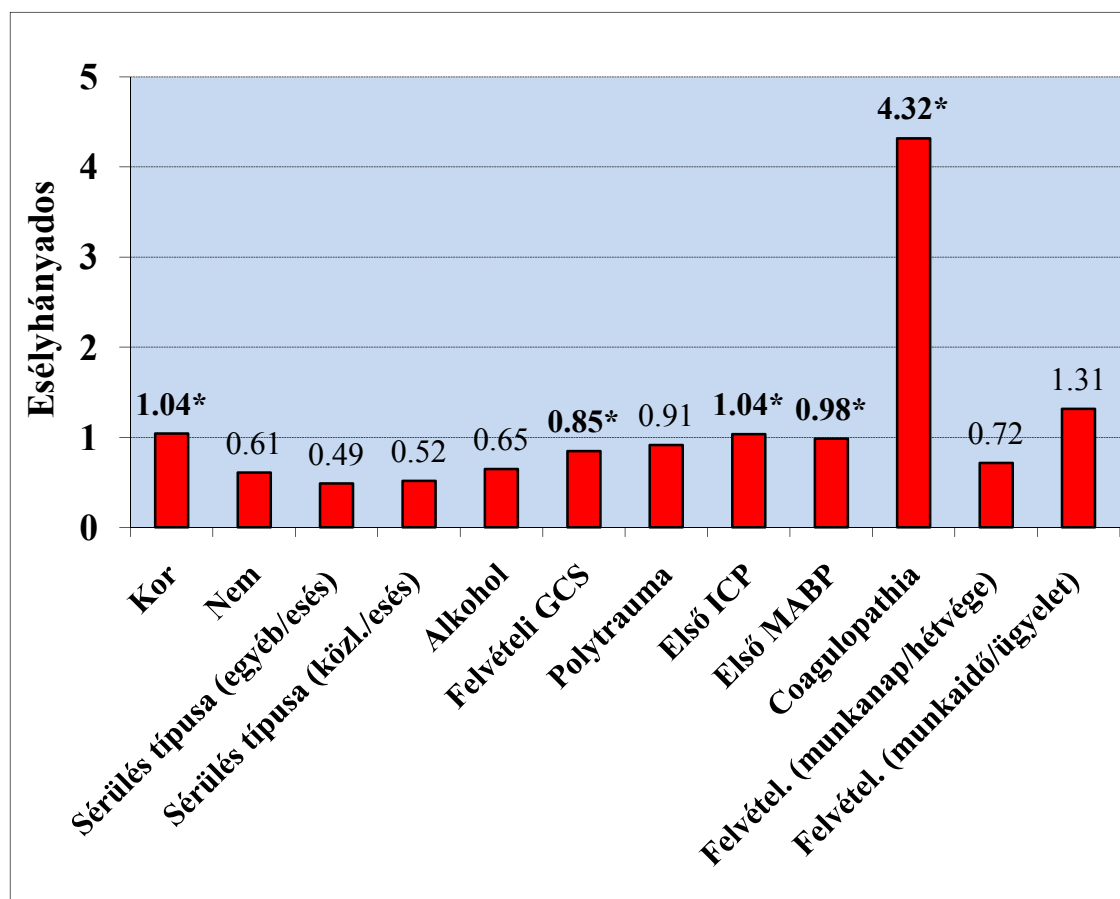


11. ábra A Pécsi Súlyos Koponyasérült adatbázis betegeinek halálozása korcsoportonkénti bontásban, a kamradrain alkalmazását is figyelembe véve

Ezt követően egyváltozós logisztikus regresszió analízissel meghatároztuk paramétereink elsődleges kórházi halálozásra mutatott esélyhányadosait. Ahogy az a 12. ábráról is leolvasható a felvételtori paraméterek közül kiemelendő az életkor (1,04), a felvételi GCS (0,85), az első mért ICP (1,04), az első mért MABP (0,98) illetve a coagulopathia (4,32) szignifikáns kimenetelt előre jelző szerepe. Az életkor szerepe kapcsán megjegyzendő, hogy az 1,04-es szignifikáns esélyhányados más szavakkal úgy magyarázható, hogy egy év növekmény az életkorban (szignifikánsan) 4%-al növeli a halálozás valószínűségét, amennyiben az összes többi paraméter azonos. A tény, hogy a magasabb felvételi GCS szignifikánsan javítja a prognózist, arra utal, hogy noha a prehospitális ellátásban napjainkban már rutinszerűen alkalmazott szedáció és intubáció valamelyest csökkentette a hatékonyságát, a felvételi GCS még mindig alkalmas és hasznos paraméter egy adott koponyasérült állapotának és kilátásainak megbecslésére a kórházi felvételtor.

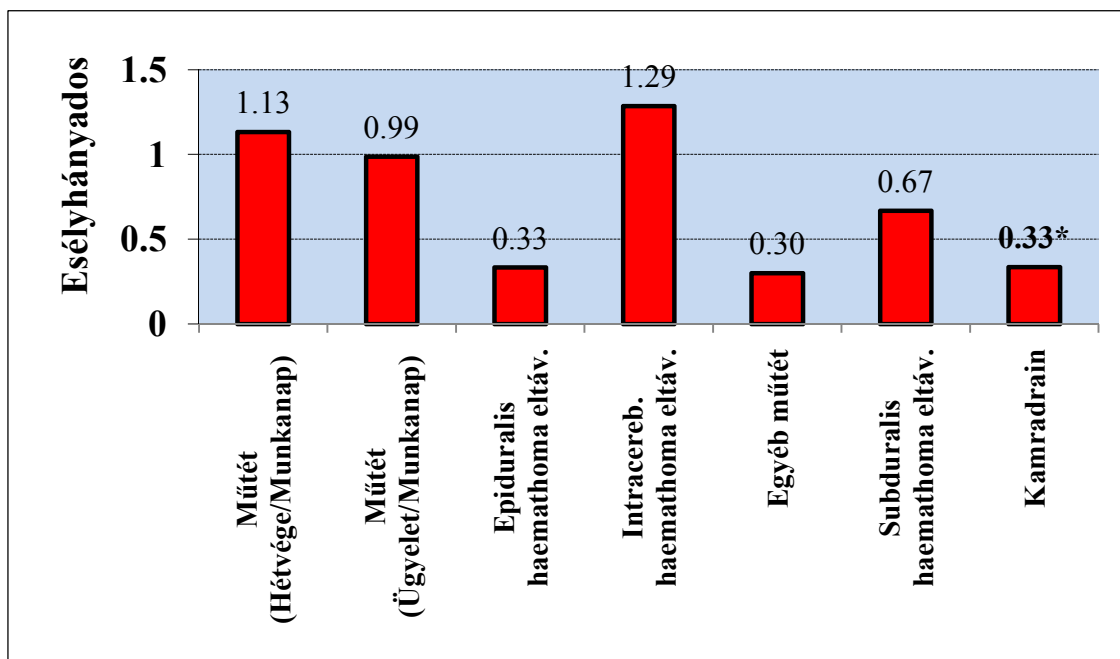
Az elsődleges ellátással kapcsolatos paraméterek vizsgálata kapcsán (13. ábra) a kamradrain alkalmazásának 0,33-as szignifikáns esélyhányadosa mutatja azt a nagymértékű védő hatást, amit a nemzetközi ajánlások betartása gyakorol a súlyos koponyasérültek terápiájára. Meg kell azonban jegyeznünk, hogy ez a nagyon erőteljes

protektív hatás nem csupán a nemzetközi irányelvek követéséből vagy azok figyelmen kívül hagyásából származik, hiszen a kamradraint nem kapottak közt jóval nagyobb számban lehettek olyan eleve moribund állapotban felvett betegek, akik az étellel össze nem egyeztethető primer agyszöveti károsodást szenvedtek.

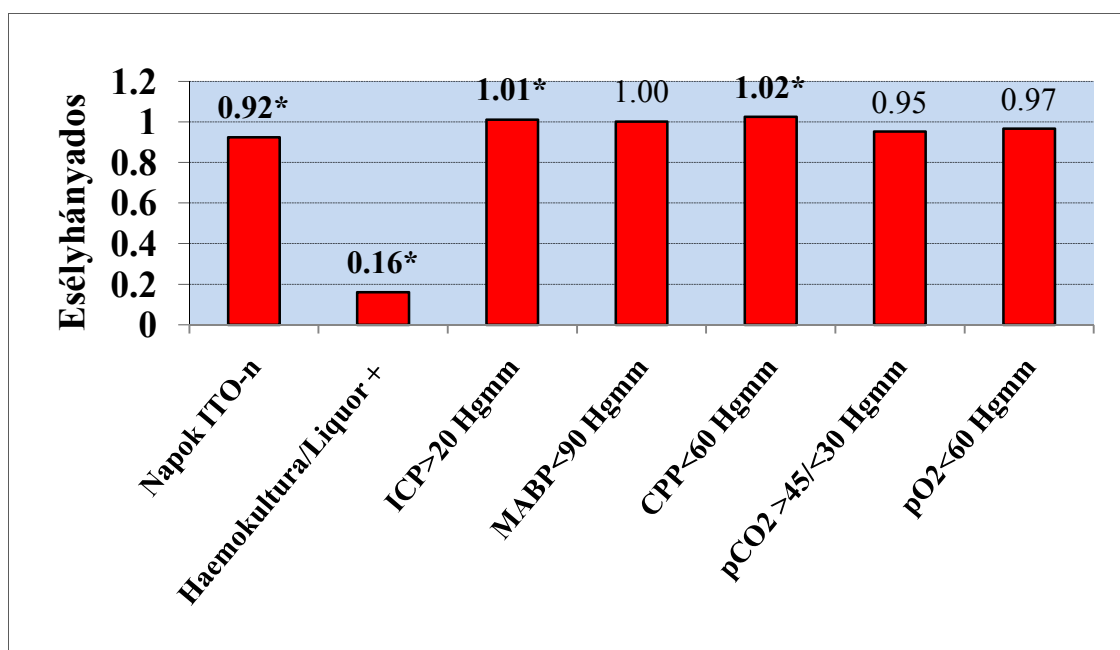


12. ábra A kórházi felvételnél rendelkezésre álló paraméterek – egyváltozós logisztikus regresszió

A hosszútávú kezelés adatait illetve monitorozott paramétereit vizsgálva az ITO-n töltött napok (0,92), a bakteriális komplikáció (0,16), illetve a 20 Hgmm-nél magasabb értéken töltött órák száma valamint a 60 Hgmm alatti cerebrális perfúziós nyomáson töltött órák száma mutatott szignifikáns összefüggést a halálos kimenetellel. Külön magyarázatra szorulhat az ITO-n töltött napok és a bakteriális komplikációk látszólagos védő hatása. Itt természetesen ezek az esélyhányadosok arra utalnak, hogy adott beteg minél hosszabb időt tölt az ITO-n annál valószínűbb, hogy túlél. A bakteriális fertőzéssel kapcsolatosan hasonló a helyzet, hiszen egy ilyen szövődmény kialakulása időbe telik, és a beteg - paradox módon – szerencsés, mert „még életben van” mire megfertőződik, vagyis nagyobb valószínűséggel hosszabb távon túlél.

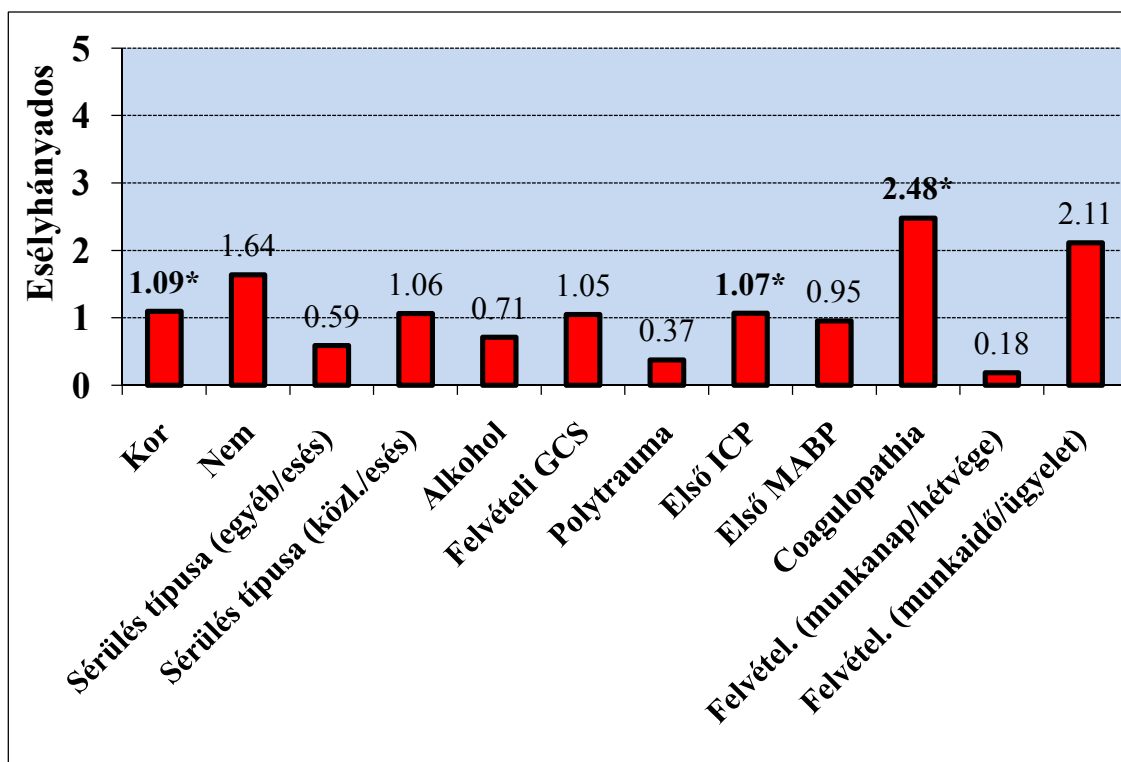


13. ábra Az elsődleges ellátás paramétereit – egyváltozós logisztikus regresszió

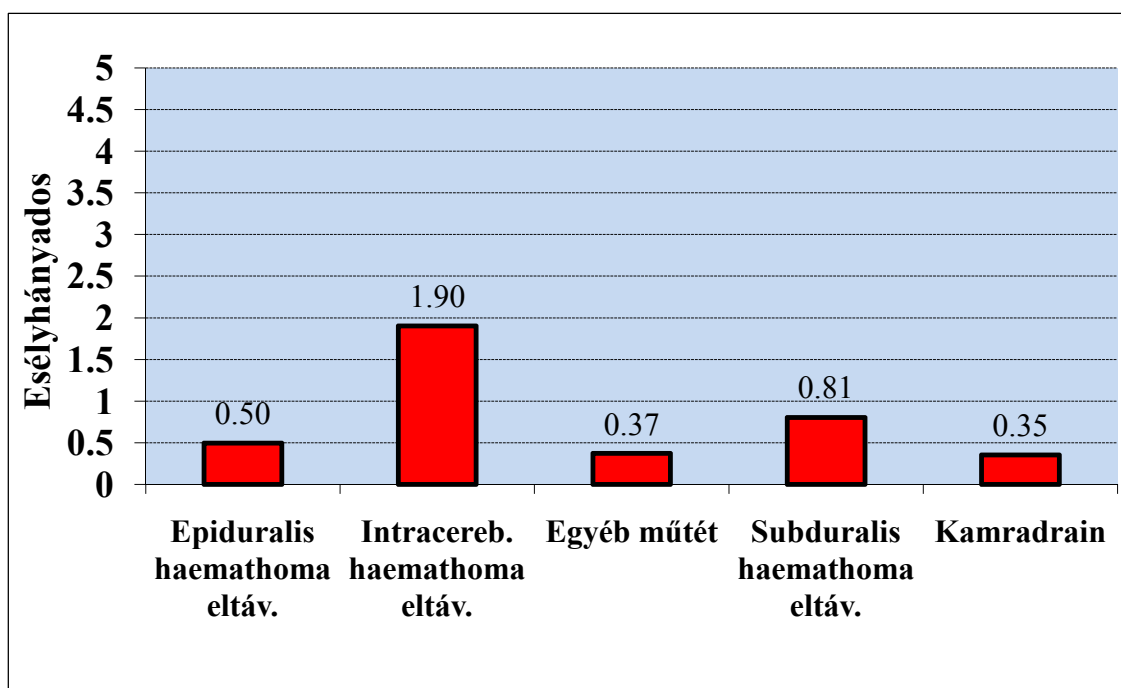


14. ábra A hosszútávú kezelés paramétereit – egyváltozós logisztikus regresszió

Többváltozós vizsgálatainkból (15, 16, 17-os ábrák) kiemelendő, hogy az egyes esélyhányadosok hasonló tendenciákat mutatnak mint az egyváltozós analízisnél, illetve itt is megnyilvánul – többek közt – az életkor és a coagulopathia életkilátásokat szignifikánsan nagyfokban rontó szerepe. Néhány esetben feltételezhető, hogy ezen statisztikai módszer robusztussága miatt itt még a 305 eset is kevés lehet ahhoz, hogy egy adott paraméter szignifikáns kimenetelt befolyásoló szerepet érjen el.



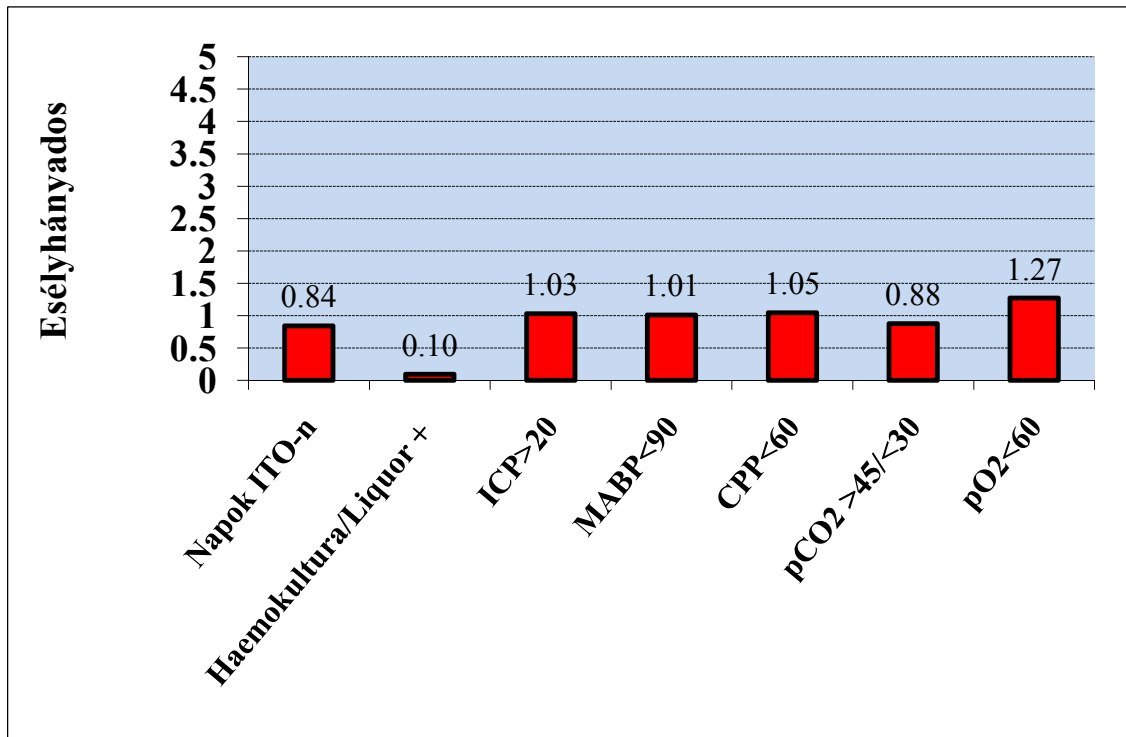
15. ábra A kórházi felvételkor rendelkezésre álló paraméterek – többváltozós logisztikus regresszió



16. ábra Az elsődleges ellátás paramétere – többváltozós logisztikus regresszió

Összegzésképpen elmondhatjuk, hogy a Pécsi Súlyos Koponyasérült adatbázis elemzésével igazoltuk, hogy a magyarországi súlyos koponyasérültek életkori sajátosságaikban, a két nem közti megoszlásukat tekintve, illetve a trauma kiváltó

tényezői szempontjából semmilyen lényeges eltérést nem mutatnak a fejlett országokban készült epidemiológiai elemzések adataitól (13, 38, 84).



17. ábra A hosszútávú kezelés paraméterei – többváltozós logisztikus regresszió

Eredményeink bizonyítják, hogy a súlyos koponyasérültek nemzetközi irányelveken nyugvó terápiás ellátása – pl. kamradrain rutinszerű alkalmazása GCS 8 vagy az alatti beteg esetén – szignifikánsan javítja a túlélési mutatókat, és ezáltal (a másodlagos károsodásokat kivéve, vagy hatásaikat tompítva) megteremti egy esetlegesen funkcionálisan is jó kimenetel esélyét (90).

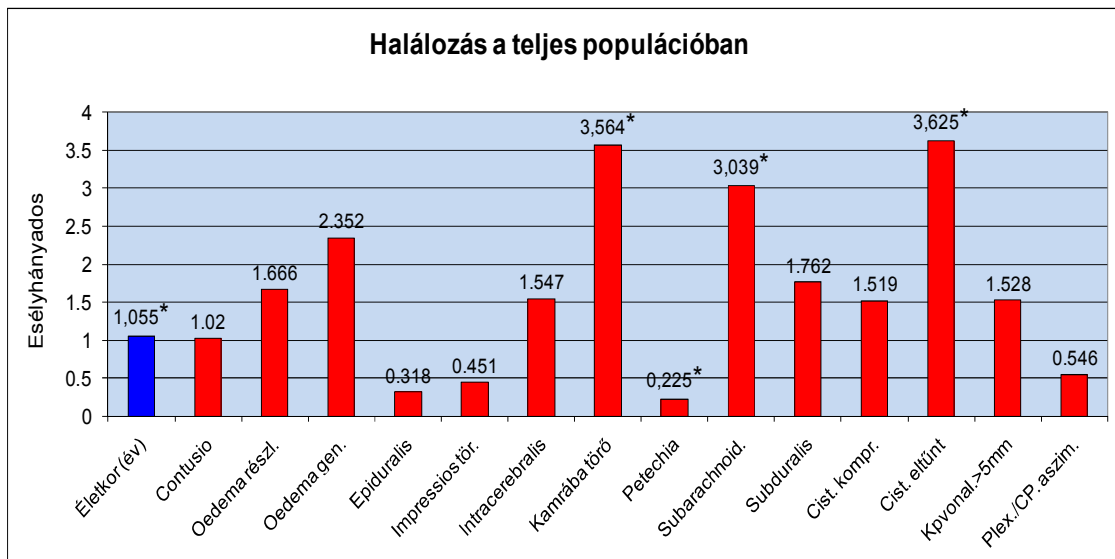
Statisztikai analízisünk összegzése – összhangban a nemzetközi szakirodalomban fellelhető ismeretekkel – szerint a kimenetelt leginkább meghatározó paraméterek súlyos koponyasérülések esetén: életkor, felvételtkor GCS, cerebrális perfúziós nyomás, coagulopathia (34, 62, 78, 85).

A nemzetközi viszonylatban továbbra is rendkívül magas elsődleges kórházi mortalitás háttérében – összhangban az eddig hazánkban e tárgykörben elvégzett epidemiológiai kutatások eredményeivel (19, 20, 83) – vizsgálataink a sürgősségi ellátás relatíve rosszul szervezettségét, a komplex neurotraumatológiai-traumatológiai ellátóközpontok hiányát, és ebből következően sokszor késedelmes definitív ellátást

valamint az ellátás során a nemzetközi irányelvek még mindig gyakori figyelmen kívül hagyását valószínűsítik. Az extrém magas hat hónapos mortalitás mögött pedig feltehetőleg a komplex neurorehabilitáció hazai hiányosságai állnak.

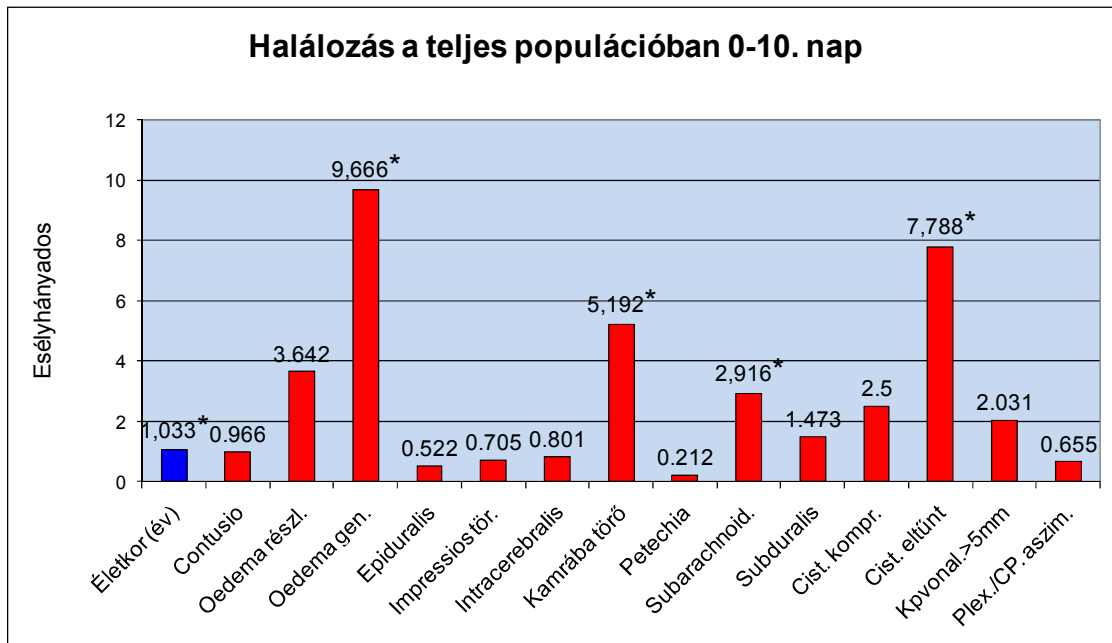
5. Elsődleges CT-képek elemzése

Vizsgálataink során egy illetve többparaméteres logisztikus regressziós analízist végeztünk. Az eredményeket több módon csoportosítottuk. Első lépésben megvizsgáltuk, melyek azok a paraméterek, amelyek leginkább befolyásolják a kimenetelt. A 18-as ábrán az általunk vizsgált paraméterek halálozásra vonatkozó esélyhányadosait ábrázoltuk a teljes vizsgált populációban.

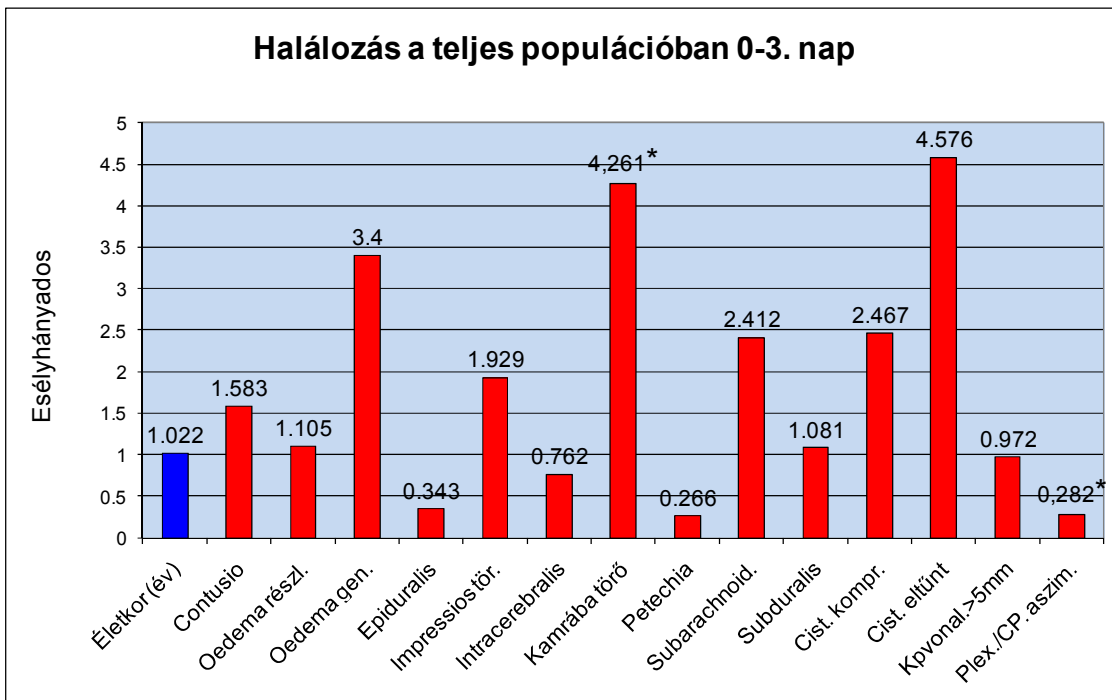


18. ábra Halálozás a teljes populációban

A kapott eredmények közül kiemelkedik a kamrába törő vérzés (3,564), a subarachnoidealis vérzés (3,039), valamint az eltűnt cisternák (1,762) szignifikáns prognózist rontó hatása. A CT felvételeken vizsgálható paraméterek mellett kiemelkedik az életkor szignifikáns prognózist rontó hatása, melynek esetében az esélyhányados azt jelenti, hogy azonos CT kép esetén 1 év növekedés az életkorban, 5.5 százalék esélynövekedést jelent a halálozásra.



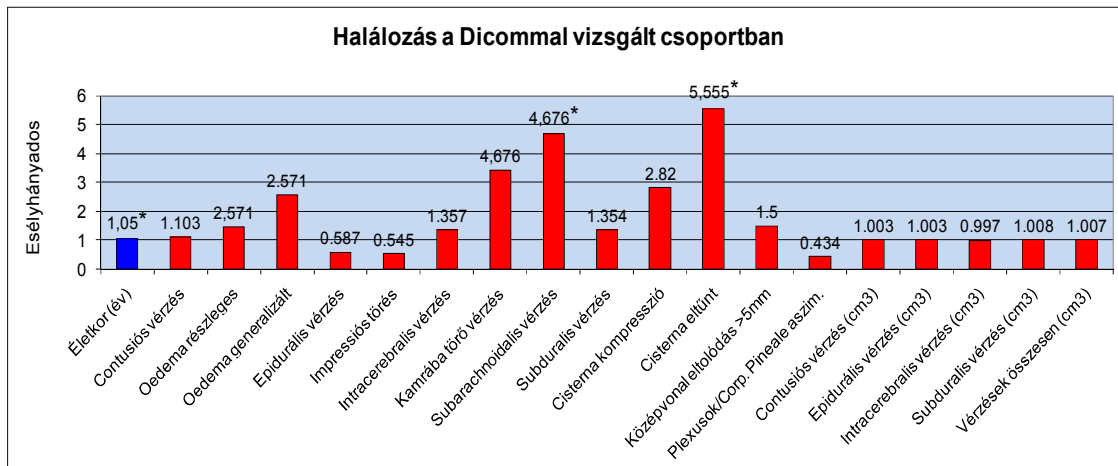
19. ábra Halálozás a teljes populációban 0-10. nap



20. ábra Halálozás a teljes populációban 0-3. nap

Megfigyeléseink szerint, ha a halálozást leszűkítjük a felvétel utáni első 10 napra, ahol a halálozásban a trauma hatása a kimenetelre kifejezettebben érvényesül, sokkal szembetűnőbb eredményeket kapunk. Az eredmények közül, e csoportban, az előbbieket mellett, kiemelkedik a generalizált oedema robusztus prognózist rontó hatása (9,666) (19. ábra).

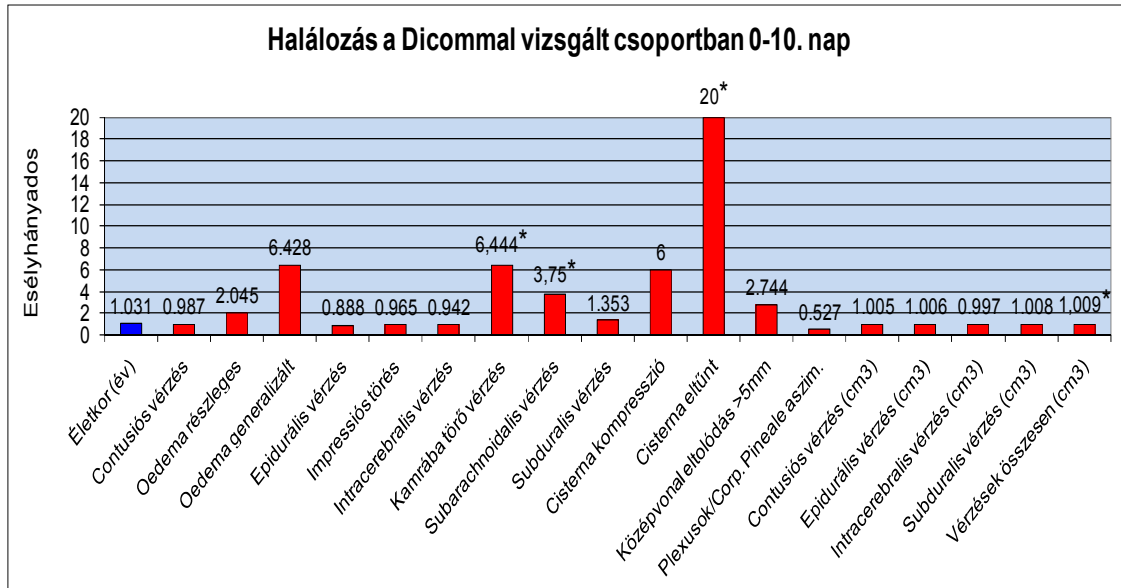
A 0-3. napos intervallumban, ahol a trauma közvetlen hatása a kimenetelre a legkifejezettebb, a 0-10. napos adatokhoz hasonlóan, kiemelkedően szignifikáns értékeket kapunk (20. ábra).



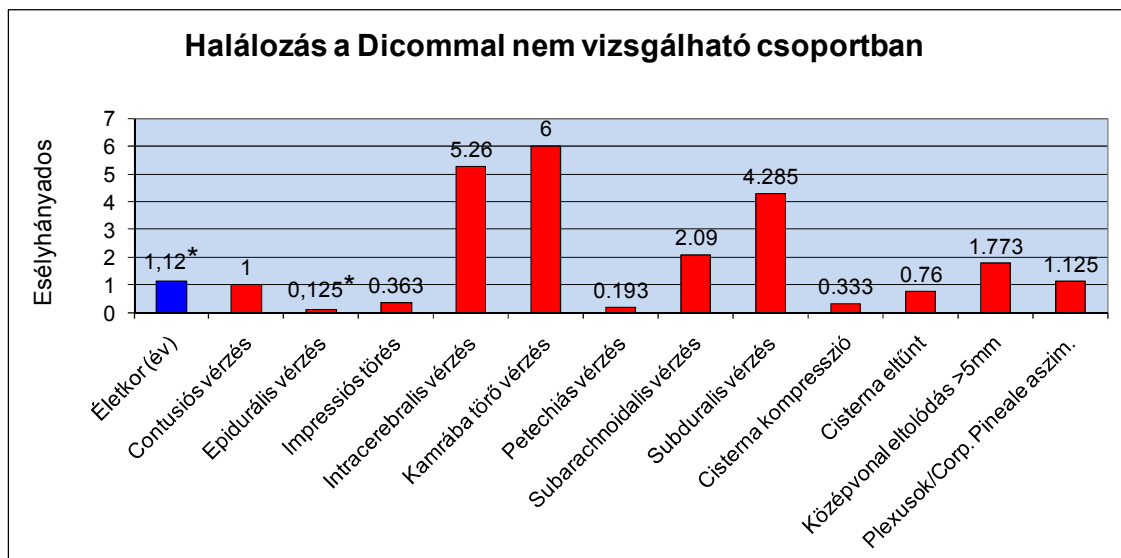
21. ábra Halálozás a DICOM-mal vizsgált csoportban

Következő lépésként megvizsgáltuk, hogyan változnak az esélyhányadosok, ha elkülönítjük az összes vizsgált paramétert, a csak DICOM szoftver segítségével vizsgálható paraméterektől. Az előzőekhez hasonló kép bontakozik ki a DICOM-mal elemezhető alcsoportunkban is, itt azonban láthatóak már azon paraméterek – így a különböző vérzések térfogatai – összességében prognózist rontó hatása is, melyek csak ezen eljárás által válnak elérhetővé (21. ábra).

A kapott adatok ebben a csoportban is kifejezőbbé válnak, ha leszűkítjük a halálozást az első 10 napra. Az eredmények közül külön kiemelendő – a csupán digitális szoftveranalízis által vizsgálhatóvá vált – „vérömlenyek összterfogata” – kategória (1,009), melynek esélyhányadosa azt jelenti, hogy egy cm³-rel több vér a koponyaűrben (szignifikánsan) 1 százalékkal emeli a halálozást, ami igen komoly tényezővé válhat, mikor egy adott betegnél akár több tíz cm³ vérről is szó lehet (22. ábra).



22. ábra Halálozás a DICOM-mal vizsgált csoportban 0-10. nap



23. ábra Halálozás a DICOM-mal nem vizsgálható csoportban

A 23. ábrán a DICOM-mal nem vizsgálható csoport esélyhányadosait ábrázoltuk. Jól látható, mennyire megbízhatatlanná válnak az adataink, számítógépes analízis hiányában. Az előzőekkel ellentétben megváltozik a cisternák kompressziójának, illetőleg az eltűnt cisternáknak a prognózisban betöltött szerepe. Az esélyhányados értéke még tendenciájában is megfordul.

Vizsgálatainkkal tehát megállapítottuk, hogy a digitális képelemzés során elemzett paraméterek összességében szignifikánsan jobb összefüggést mutatnak a kimenettel, mint a papír alapú képelemzés ($p=0,009$ szemben $p=0,106$ -vel). A Rotterdam score elemei közül mind a kamrába tört vérézés, mind a traumás

subarachnoidealis vérzés, mind pedig a cisternák eltűnése szoros összefüggést mutatott a kimenetellel, ugyanakkor ezek külön-külön (csoportként kezelve) pontosabb prognosztikai értéket adtak, mint összegzett Rotterdam score-ként használva. Ugyanezen statisztikai feldolgozás folyamán - többváltozós logisztikus regressziót alkalmazva - sikerült beazonosítani a halálos kimenetelt legnagyobb prediktív erővel meghatározó paramétereket (8. táblázat).

	Vizsgált paraméter	OR	p
Összes halálozás	Életkor (év)	1,118	0,000
	Subarachnoidealis vérzés	3,619	0,031
	Kamrába törő vérzés	3,952	0,049
	Cisterna eltűnt	47,056	0,001
	Cisterna kompresszió	3,328	0,136
	Plexusok/Corp. Pineale aszim.	0,184	0,014
Halálozás 0-10. napon	Nem (férfiak)	0,276	0,050
	Életkor (év)	1,074	0,000
	Oedema generalizált	5,827	0,205
	Oedema részleges	1,166	0,911
	Kamrába törő vérzés	5,263	0,010
	Cisterna eltűnt	12,108	0,017
	Cisterna kompresszió	2,26	0,346
Halálozás 0-3. napon	Kamrába törő vérzés	5,917	0,001
	Plexus/Corpus Pineale aszimmetria	0,202	0,003

8. táblázat. Különböző CT- illetve demográfiai paraméterek összefüggése a kimenetellel (többváltozós logisztikus regresszió). A 0-3. nap közötti halálozást döntően az elsődleges agysérülés, a 0-10 közöttit emellett a másodlagos sérülés is befolyásolja, míg az összes halálozás esetében későbbi (pl. fertőzőes) szövödmények is szerepet játszanak.

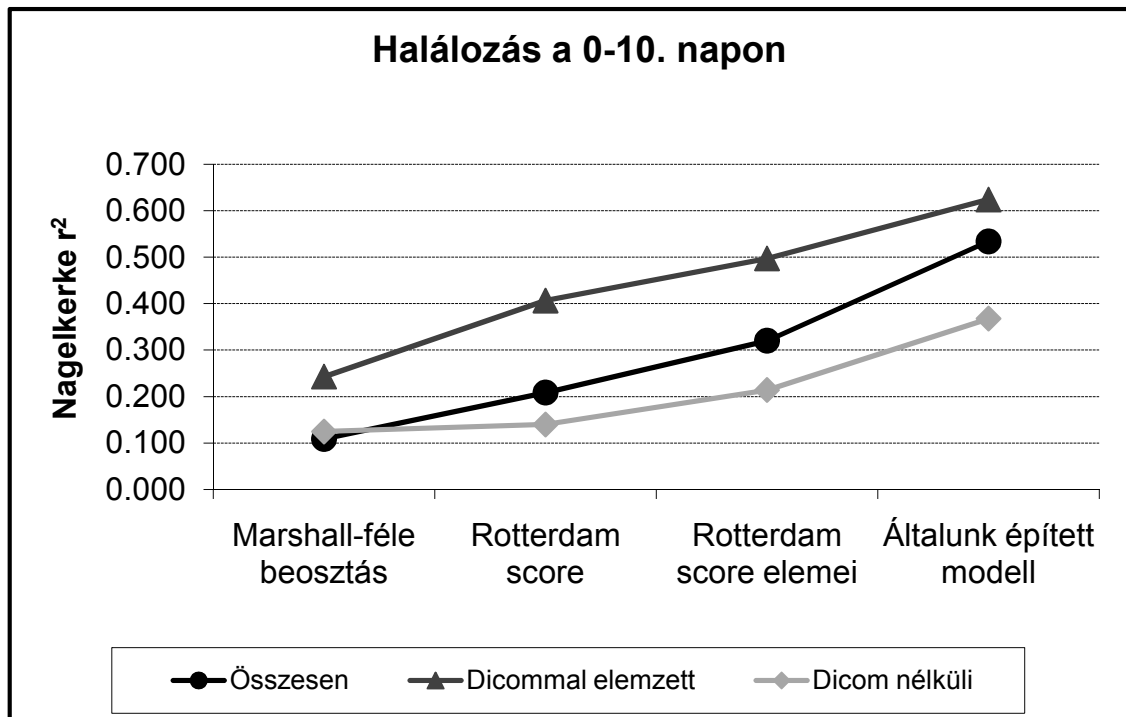
A Nagelkerke r^2 értékek vizsgálata azt is igazolta, hogy a számítógépes képelemzéssel nyerhető további információkkal valamint az életkorral kiegészített Rotterdam score adja a legpontosabb prognosztikai eredményt (24. ábra).

Eredményeink egyértelműen igazolják, hogy mind a Rotterdam score mind a Marshall-féle beosztás kellően nagy prediktív erővel rendelkezik súlyos

koponyasérülések esetén, ezért ezirányú használatuk a magyarországi betegellátásban is indokolt volna.

Vizsgálatainkból kiderül, hogy súlyos koponyasérülések esetén megfontolandó lehet egyéb, a CT felvételekről leolvasható paraméterek beépítése az osztályzási rendszerekbe. Ilyenek lehetnek: generalizált oedema, impressió törés, plexus choroideus/corpus pineale aszimmetria (74).

Elsősorban többváltozós elemzéseink alapján válik egyértelművé, hogy a CT felvételek számítógépes szoftverrel végzett egzakt analízisével (esetünkben Dicom) gyűjtött adatok alapján képzett prognosztikai csoportosítások prediktív értéke messze meghaladja a hagyományos CT képek elemzésének értékét.



24. ábra. A Marshall-féle beosztás, a Rotterdam score, a Rotterdam score elemei illetve a vizsgálatok során alkalmazott prediktív modell (CT paraméterek és demográfiai adatok) összefüggése a korai halálozással súlyos koponya-agysérültek esetén.

Megállapítható, hogy noha a Marshall-féle beosztás és a Rotterdam score prediktív értéke önmagában is magas, ha igazán hatékony becslést akarunk adni a sérült klinikai kimenetelére vonatkozólag, akkor nem tekinthetünk el - az azt alapjaiban meghatározó - individuális tényezőktől, mint pl. az életkor. Felmerül az igény, hogy ahol nem áll rendelkezésre digitálisan feldolgozható formátumú CT eredmény, ott szükséges a felvételek digitalizálása és volumetriás elemzése.

A fenti eredmények alapján a Koponyasérült Adatbázis további feldolgozása zajlik, immár összesen 324 sérült adatai alapján nemcsak a fenti képelemzés prediktív értékét vizsgáljuk és készítjük elő tudományos publikációra, hanem azt is vizsgáljuk, hogy az interneten elérhető – a fentiekben részletezett – IMPACT (78) predikciós rendszer alkalmazható-e a magyarországi ellátási viszonyokra is.

V. Elért új eredmények összefoglalása

1. Koponyasérüléshez társuló diffúz axonális károsodás kísérletes vizsgálata

a, A diffúz axonális károsodás mértéke és az azt kiváltó energia összefüggésének leírása:

i. Vizsgálatainkkal elsőként bizonyítottuk, hogy a diffúz koponya-agysérülés kísérletes modelljében kialakuló axonális károsodás az azt kiváltó mechanikai energiával és a sérülés után eltelt idővel arányos, ugyanakkor a károsodott axonok morfológiai és immunfestési tulajdonságaikban nem mutatnak detektálható eltérést.

ii. Megállapítottuk, hogy a kísérleti állaton megfigyelhető neurológiai illetve fiziológiai változásokkal nem járó súlyosságú koponyatrauma is képes jelentős mértékű diffúz axonális károsodás kiváltására.

iii. Ezzel egyidejűleg kísérletes körülmények között bizonyítékot szolgáltatunk az emberben rendkívül enyhe fejsérülés mellett létrejövő post-traumás tünet együttes hátterében képalkotó vizsgálatokkal felvetett DAI fennállására.

b, Az akcelerációs - decelerációs mechanizmussal kialakuló koponyasérüléshez társuló, távoli (gerincvelői) DAI jelenségének igazolása:

i. A diffúz koponya-agysérülés impakt akcelerációs modelljében elsőként írtuk le, hogy az agytörzsi axonkárosodás mellett jelentős mértékű, – a gerincvelő távoli szakaszain is megfigyelhető – axonális sérülés jön létre.

ii. A megfigyelt jelenség magyarázatul szolgálhat az e modellben észlelhető motoros károsodás egy részére, felveti a gerincvelő elemzésének fontosságát bántalmazott gyermek-szindróma esetén és új adatokkal szolgálhat a spondylotikus myelopathia illetve a centrális gerincvelő szindróma kialakulására vonatkozóan is.

c, A gerincvelői DAI és az azt kiváltó, a koponyára ható mechanikai energia összefüggésének vizsgálata:

i. A koponyasérülés hatására kialakuló gerincvelői diffúz axonális károsodás jelenségének leírásával egy időben megállapítottuk, hogy annak mértéke – a központi idegrendszer intracranialis részein szintén általunk leírt módon – direkt összefüggést mutat a sérülést kiváltó mechanikai energiával és a sérüléstől eltelt idővel is.

d, A szelektív calpain-inhibitor MDL-28 170 hatásának elemzése: az axonális membrán-permeabilitási zavar gátlásának vizsgálata:

i. Megállapítottuk, hogy az MDL-28 170 trauma előtt adva a TCSp területén gátolja az axolemma trauma hatására kialakult permeabilitási zavarának súlyosbodását illetve tovaterjedését.

ii. Vizsgálataink ismét megerősítették az axolemma mechanoporációjának jelenségét illetve elsőként igazolták, hogy a permeabilitási zavarok, legalábbis részben, csökkenthetők a calpain aktiváció gátlása útján.

2. A Pécsi Súlyos Koponyasérült Adatbázis létrehozása és feldolgozása

a, Prognosztikai faktorok azonosítása súlyos koponyasérültek ellátása során:

i. A Pécsi Súlyos Koponyasérült Adatbázissal az Országban egyedülálló, az ellátási protokollok auditálásától a prognosztikai faktorok meghatározásán át a sérültek utánkövetésére, alkalmazott klinikai kutatások folytatására alkalmas rendszert dolgoztunk ki.

ii. Az adatbázis elemzésével a koponyasérülés kimenetelére vonatkozó prognosztikai faktorokat azonosítottunk, a legnagyobb prediktív erővel rendelkező faktoroknak – az ezirányú nemzetközi kutatások eredményeivel összhangban – az életkor, felvételtkor GCS, cerebrális perfúziós nyomás és a coagulopathia bizonyultak.

iii. Adataink elemzése újabb bizonyítékot szolgáltatott arra a tényre, hogy a súlyos koponyasérültek halálozása hazánkban még mindig rendkívül magas, a fejlett országokban közölt mutatók közel kétszerese.

b, Elsődleges CT vizsgálatokon látható elváltozások halálozást befolyásoló szerepének meghatározása, ezzel egyidejűleg a Marshall-féle beosztás; Rotterdam score alkalmazhatóságának és prediktív erejének vizsgálata a hazai betegpopulációban:

i. Igazoltuk, hogy a felvételi CT képek digitális elemzésével a kimenetelt előre jelző adatok nyerhetők, melyek jóval pontosabbak, mint a korábban használt filmfelvétel-alapú becslések.

ii. Bizonyítottuk, hogy a nemzetközi gyakorlatban használatos, CT-alapú prognosztikai rendszerek prediktív ereje jelentősen növelhető további CT-anatómiai jellemzők valamint demográfiai adatok csatolásával.

VI. Irodalomjegyzék

1. European health care reform. Analysis of current strategies. World Health Organization. **WHO Reg Publ Eur Ser** 72:1-308, 1997.
2. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Computed tomography scan features. **J Neurotrauma** 17:597-627, 2000.
3. Surgical management of penetrating brain injury. **JTrauma** 51:S16-S25, 2001.
4. Adams JH: Diffuse axonal injury in non-missile head injury. **Injury** 13:444-445, 1982.
5. Adams JH, Doyle D, Ford I, Gennarelli TA, Graham DI, McLellan DR: Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading. **Histopathology** 15:49-59, 1989.
6. Adams JH, Doyle D, Graham DI, Lawrence AE, McLellan DR: Microscopic diffuse axonal injury in cases of head injury. **MedSciLaw** 25:265-269, 1985.
7. Adams JH, Graham DI, Gennarelli TA: Acceleration induced head injury in the monkey. II. Neuropathology. **Acta NeuropatholSuppl (Berl)** 7:26-28, 1981.
8. Ashwal S, Babikian T, Gardner-Nichols J, Freier M, Tong K, Holshouser B: Susceptibility-weighted imaging and proton magnetic resonance spectroscopy in assessment of outcome after pediatric traumatic brain injury. **Arch Phys Med Rehabil** 87:S50-58, 2006.
9. Blumbergs PC: Pathology, in Reilly PL, Bullock MR (eds): *Head Injury*. London, Hodder Arnold, 2005, pp 41-72.
10. Blumbergs PC, Jones NR, North JB: Diffuse axonal injury in head trauma. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 52:838-841, 1989.
11. Brain Trauma F, American Association of Neurological S, Congress of Neurological S: Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. **JNeurotrauma** 24 Suppl:1-106, 2007.
12. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, Manley GT, Nemecek A, Newell DW, Rosenthal G, Schouten J, Shutter L, Timmons SD, Ullman JS, Videtta W, Wilberger JE, Wright DW: Guidelines for

- the management of severe traumatic brain injury. I. Blood pressure and oxygenation. **JNeurotrauma** 24 Suppl 1:S7-13, 2007.
13. Bruns J, Jr., Hauser WA: The epidemiology of traumatic brain injury: a review. **Epilepsia** 44 Suppl 10:2-10, 2003.
 14. Buki A, Okonkwo DO, Wang KK, Povlishock JT: Cytochrome c release and caspase activation in traumatic axonal injury. **JNeurosci** 20:2825-2834, 2000.
 15. Büki A, Barzó P: A központi idegrendszer sebészete, in Gaál C (ed): *Sebészet*. Budapest, Medicina, 2009.
 16. Büki A, Siman R, Trojanowski JQ, Povlishock JT: The role of calpain-mediated spectrin proteolysis in traumatically induced axonal injury. **J Neuropathol Exp Neurol** 58:365-375, 1999.
 17. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, Baldwin N, Eisenberg HM, Jane JA, Marmarou A, Foulkes MA: The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. **JTrauma** 34:216-222, 1993.
 18. Compagnone C, D'Avella D, Servadei F, Angileri FF, Brambilla G, Conti C, Cristofori L, Delfini R, Denaro L, Ducati A, Gaini SM, Stefani R, Tomei G, Tagliaferri F, Trincia G, Tomasello F: Patients with moderate head injury: a prospective multicenter study of 315 patients. **Neurosurgery** 64:690-696, 2009.
 19. Csepregi G, Büki A, Futó J, Sándor J, Göbl G, Dóczi T: [Management of patients with severe head injury in Hungary, in 2002]. **Orv Hetil** 148:771-777, 2007.
 20. Csepregi G, Vimláci L, Futó J: [Management of patients with severe head injury in Hungary in 1997. Results of a national survey]. **Orv Hetil** 141:560-567, 2000.
 21. Drummond M, Torrance G, Mason J: Cost-effectiveness league tables: more harm than good? **Soc Sci Med** 37:33-40, 1993.
 22. Edwards P, Arango M, Balica L, Cottingham R, El-Sayed H, Farrell B, Fernandes J, Gogichaisvili T, Golden N, Hartzenberg B, Husain M, Ulloa M, Jerbi Z, Khamis H, Komolafe E, Laloë V, Lomas G, Ludwig S, Mazairac G, Muñoz Sánchez ML, Nasi L, Oildashi F, Plunkett P, Roberts I, Sandercock P, Shakur H, Soler C, Stocker R, Svoboda P, Trenkler S, Venkataramana N, Wasserberg J, Yates D, Yutthakasemsunt S, collaborators Ct: Final results of

- MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury-outcomes at 6 months. **Lancet** 365:1957-1959, 2005.
23. Foda M, Marmarou A: A new model of diffuse brain injury in rats. Part II: Morphological characterization. **J Neurosurg** 80:301-313, 1994.
 24. Gaetani P, Tancioni F, Tartara F, Carnevale L, Brambilla G, Mille T, Rodriguez y Baena R: Prognostic value of the amount of post-traumatic subarachnoid haemorrhage in a six month follow up period. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 59:635-637, 1995.
 25. Gennarelli T, Champion H, Copes W, Sacco W: Comparison of mortality, morbidity, and severity of 59,713 head injured patients with 114,447 patients with extracranial injuries. **J Trauma** 37:962-968, 1994.
 26. Gennarelli TA, Graham DI: Neuropathology of the Head Injuries. **Semin Clin Neuropsychiatry** 3:160-175, 1998.
 27. Gennarelli TA, Thibault LE, Adams JH, Graham DI, Thompson CJ, Marcincin RP: Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. **Ann Neurol** 12:564-574, 1982.
 28. Gerard K, Mooney G: QALY league tables: handle with care. **Health Econ** 2:59-64, 1993.
 29. Greenberg MS: *Handbook of Neurosurgery*. Tampa, FL, Thieme, 2006.
 30. Hamberger A, Huang YL, Zhu H, Bao F, Ding M, Blennow K, Olsson A, Hansson HA, Viano D, Haglid KG: Redistribution of neurofilaments and accumulation of beta-amyloid protein after brain injury by rotational acceleration of the head. **J Neurotrauma** 20:169-178, 2003.
 31. Hammoud DA, Wasserman BA: Diffuse axonal injuries: pathophysiology and imaging. **Neuroimaging ClinNAm** 12:205-216, 2002.
 32. Hernández A, Steyerberg E, Butcher I, Mushkudiani N, Taylor G, Murray G, Marmarou A, Choi S, Lu J, Habbema J, Maas A: Adjustment for strong predictors of outcome in traumatic brain injury trials: 25% reduction in sample size requirements in the IMPACT study. **J Neurotrauma** 23:1295-1303, 2006.

33. Holshouser B, Tong K, Ashwal S: Proton MR spectroscopic imaging depicts diffuse axonal injury in children with traumatic brain injury. **AJNR Am J Neuroradiol** 26:1276-1285, 2005.
34. Hukkelhoven C, Steyerberg E, Habbema J, Farace E, Marmarou A, Murray G, Marshall L, Maas A: Predicting outcome after traumatic brain injury: development and validation of a prognostic score based on admission characteristics. **J Neurotrauma** 22:1025-1039, 2005.
35. Jang S, Kim S, Kim O, Byun W, Ahn S: Corticospinal tract injury in patients with diffuse axonal injury: a diffusion tensor imaging study. **NeuroRehabilitation** 25:229-233, 2009.
36. Jennett B, Bond M: Assessment of outcome after severe brain damage. **Lancet** 1:480-484, 1975.
37. Kakarieka A, Braakman R, Schakel E: [Classification of head injuries based on computerized tomography: prognostic value]. **Neurologia** 10:159-161, 1995.
38. Langlois J, Rutland-Brown W, Thomas K: Traumatic Brain Injury in the United States: Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths. Atlanta (GA), Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control, 2006.
39. Lewin ICF: Update of Max, W., Mackenzie, E.J., Rice, D.P. Head injuries: costs and consequences. **JHeadTrauma Rehabil**:76-91, 1991.
40. Lighthall JW, Goshgarian HG, Pinderski CR: Characterization of axonal injury produced by controlled cortical impact. **JNeurotrauma** 7:65-76, 1990.
41. Maas A, Dearden M, Teasdale G, Braakman R, Cohadon F, Iannotti F, Karimi A, Lapierre F, Murray G, Ohman J, Persson L, Servadei F, Stocchetti N, Unterberg A: EBIC-guidelines for management of severe head injury in adults. European Brain Injury Consortium. **Acta Neurochir (Wien)** 139:286-294, 1997.
42. Maas A, Hukkelhoven C, Marshall L, Steyerberg E: Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. **Neurosurgery** 57:1173-1182; discussion 1173-1182, 2005.

43. Maas A, Marmarou A, Murray G, Teasdale S, Steyerberg E: Prognosis and clinical trial design in traumatic brain injury: the IMPACT study. **J Neurotrauma** 24:232-238, 2007.
44. Maas A, Steyerberg E, Butcher I, Dammers R, Lu J, Marmarou A, Mushkudiani N, McHugh G, Murray G: Prognostic value of computerized tomography scan characteristics in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. **J Neurotrauma** 24:303-314, 2007.
45. Markgraf CG, Velayo NL, Johnson MP, McCarty DR, Medhi S, Koehl JR, Chmielewski PA, Linnik MD: Six-hour window of opportunity for calpain inhibition in focal cerebral ischemia in rats. **Stroke** 29:152-158, 1998.
46. Marmarou A, Foda M, van den Brink W, Campbell J, Kita H, Demetriadou K: A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics. **J Neurosurg** 80:291-300, 1994.
47. Marmarou A, Lu J, Butcher I, McHugh G, Mushkudiani N, Murray G, Steyerberg E, Maas A: IMPACT database of traumatic brain injury: design and description. **J Neurotrauma** 24:239-250, 2007.
48. Marshall L, Marshall S, Klauber M, Van Berkum Clark M, Eisenberg H, Jane J, Luerssen T, Marmarou A, Foulkes M: The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. **J Neurotrauma** 9 Suppl 1:S287-292, 1992.
49. Martin D, Schoenen J, Lenelle J, Reznik M, Moonen G: MRI-pathological correlations in acute traumatic central cord syndrome: case report. **Neuroradiology** 34:262-266, 1992.
50. Mauskopf J, Rutten F, Schonfeld W: Cost-effectiveness league tables: valuable guidance for decision makers? **Pharmacoeconomics** 21:991-1000, 2003.
51. Maxwell WL, Povlishock JT, Graham DL: A mechanistic analysis of nondisruptive axonal injury: a review. **J Neurotrauma** 14:419-440, 1997.
52. McGowan JC, Yang JH, Plotkin RC, Grossman RI, Umile EM, Cecil KM, Bagley LJ: Magnetization transfer imaging in the detection of injury associated with mild head trauma. **AJNR AmJNeuroradiol** 21:875-880, 2000.

53. Meaney DF: Relationship between structural modeling and hyperelastic material behavior: application to CNS white matter. **BiomechModelMechanobiol** 1:279-293, 2003.
54. Meaney DF, Smith DH, Shreiber DI, Bain AC, Miller RT, Ross DT, Gennarelli TA: Biomechanical analysis of experimental diffuse axonal injury. **JNeurotrauma** 12:689-694, 1995.
55. Medana IM, Esiri MM: Axonal damage: a key predictor of outcome in human CNS diseases. **Brain** 126:515-530, 2003.
56. Mittl RL, Grossman RI, Hiehle JF, Hurst RW, Kauder DR, Gennarelli TA, Alburger GW: Prevalence of MR evidence of diffuse axonal injury in patients with mild head injury and normal head CT findings. **AJNR AmJNeuroradiol** 15:1583-1589, 1994.
57. Murray C, Lopez A: Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. **Lancet** 349:1436-1442, 1997.
58. Niogi SN, Mukherjee P, Ghajar J, Johnson C, Kolster RA, Sarkar R, Lee H, Meeker M, Zimmerman RD, Manley GT, McCandliss BD: Extent of microstructural white matter injury in postconcussive syndrome correlates with impaired cognitive reaction time: a 3T diffusion tensor imaging study of mild traumatic brain injury. **AJNR AmJNeuroradiol** 29:967-973, 2008.
59. Niogi SN, Mukherjee P, Ghajar J, Johnson CE, Kolster R, Lee H, Suh M, Zimmerman RD, Manley GT, McCandliss BD: Structural dissociation of attentional control and memory in adults with and without mild traumatic brain injury. **Brain** 131:3209-3221, 2008.
60. Okonkwo DO, Povlishock JT: An intrathecal bolus of cyclosporin A before injury preserves mitochondrial integrity and attenuates axonal disruption in traumatic brain injury. **J Cereb Blood Flow Metab** 19:443-451, 1999.
61. Ono J, Yamaura A, Kubota M, Okimura Y, Isobe K: Outcome prediction in severe head injury: analyses of clinical prognostic factors. **J Clin Neurosci** 8:120-123, 2001.
62. Perel P, Arango M, Clayton T, Edwards P, Komolafe E, Poccock S, Roberts I, Shakur H, Steyerberg E, Yutthakasemsunt S: Predicting outcome after traumatic

- brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. **BMJ** 336:425-429, 2008.
63. Petrou S, Malek M, Davey P: The reliability of cost-utility estimates in cost-per-QALY league tables . **Pharmacoeconomics** 3:345-353, 1993.
 64. Pettus EH, Povlishock JT: Characterization of a distinct set of intra-axonal ultrastructural changes associated with traumatically induced alteration in axolemmal permeability. **Brain Res** 722:1-11, 1996.
 65. Pineda J, Lewis S, Valadka A, Papa L, Hannay H, Heaton S, Demery J, Liu M, Aikman J, Akle V, Brophy G, Tepas J, Wang K, Robertson C, Hayes R: Clinical significance of alphaII-spectrin breakdown products in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury. **J Neurotrauma** 24:354-366, 2007.
 66. Pineda JA, Wang KK, Hayes RL: Biomarkers of proteolytic damage following traumatic brain injury. **Brain Pathol** 14:202-209, 2004.
 67. Povlishock JT, Becker DP, Cheng CL, Vaughan GW: Axonal change in minor head injury. **J Neuropathol Exp Neurol** 42:225-242, 1983.
 68. Povlishock JT, Buki A, Koizumi H, Stone J, Okonkwo DO: Initiating mechanisms involved in the pathobiology of traumatically induced axonal injury and interventions targeted at blunting their progression. **Acta Neurochir Suppl** 73:15-20, 1999.
 69. Povlishock JT, Marmarou A, McIntosh T, Trojanowski JQ, Moroi J: Impact acceleration injury in the rat: evidence for focal axolemmal change and related neurofilament sidearm alteration. **JNeuropatholExpNeurol** 56:347-359, 1997.
 70. Povlishock JT, Pettus EH: Traumatically induced axonal damage: evidence for enduring changes in axolemmal permeability with associated cytoskeletal change. **Acta NeurochirSuppl** 66:81-86, 1996.
 71. Quattrocchi K, Prasad P, Willits N, Wagner FJ: Quantification of midline shift as a predictor of poor outcome following head injury. **Surg Neurol** 35:183-188, 1991.
 72. Quencer RM, Bunge RP, Egnor M, Green BA, Puckett W, Naidich TP, Post MJ, Norenberg M: Acute traumatic central cord syndrome: MRI-pathological correlations. **Neuroradiology** 34:85-94, 1992.
 73. Robinson R: Cost-utility analysis. **BMJ** 307:859-862, 1993.

74. Ross D, Olsen W, Ross A, Andrews B, Pitts L: Brain shift, level of consciousness, and restoration of consciousness in patients with acute intracranial hematoma. **J Neurosurg** 71:498-502, 1989.
75. Saatman KE, Duhaime AC, Bullock R, Maas AI, Valadka A, Manley GT: Classification of traumatic brain injury for targeted therapies. **J Neurotrauma** 25:719-738, 2008.
76. Shannon P, Smith CR, Deck J, Ang LC, Ho M, Becker L: Axonal injury and the neuropathology of shaken baby syndrome. **Acta Neuropathol** 95:625-631, 1998.
77. Sinson G, Bagley L, Cecil K, Torchia M, McGowan J, Lenkinski R, McIntosh T, Grossman R: Magnetization transfer imaging and proton MR spectroscopy in the evaluation of axonal injury: correlation with clinical outcome after traumatic brain injury. **AJNR Am J Neuroradiol** 22:143-151, 2001.
78. Steyerberg E, Mushkudiani N, Perel P, Butcher I, Lu J, McHugh G, Murray G, Marmarou A, Roberts I, Habbema J, Maas A: Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. **PLoS Med** 5:e165; discussion e165, 2008.
79. Stone J, Singleton R, Povlishock J: Intra-axonal neurofilament compaction does not evoke local axonal swelling in all traumatically injured axons. **Exp Neurol** 172:320-331, 2001.
80. Stone JR, Singleton RH, Povlishock JT: Antibodies to the C-terminus of the beta-amyloid precursor protein (APP): a site specific marker for the detection of traumatic axonal injury. **Brain Res** 871:288-302, 2000.
81. Suskauer S, Huisman T: Neuroimaging in pediatric traumatic brain injury: current and future predictors of functional outcome. **Dev Disabil Res Rev** 15:117-123, 2009.
82. Svetlov S, Larner S, Kirk D, Atkinson J, Hayes R, Wang K: Biomarkers of blast-induced neurotrauma: profiling molecular and cellular mechanisms of blast brain injury. **J Neurotrauma** 26:913-921, 2009.

83. Sándor J, Szücs M, Kiss I, Ember I, Csepregi G, Futó J, Vimláci L, Pál J, Büki A, Dóczy T: [Risk factors for fatal outcome in subdural hemorrhage]. **Ideggyogy Sz** 56:386-395, 2003.
84. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J: A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. **Acta Neurochir (Wien)** 148:255-268; discussion 268, 2006.
85. Talving P, Benfield R, Hadjizacharia P, Inaba K, Chan L, Demetriades D: Coagulopathy in severe traumatic brain injury: a prospective study. **J Trauma** 66:55-61; discussion 61-52, 2009.
86. Teasdale G, Jennett B: Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. **Lancet** 2:81-84, 1974.
87. Teasdale G, Pettigrew L, Wilson J, Murray G, Jennett B: Analyzing outcome of treatment of severe head injury: a review and update on advancing the use of the Glasgow Outcome Scale. **J Neurotrauma** 15:587-597, 1998.
88. Tong K, Ashwal S, Holshouser B, Shutter L, Herigault G, Haacke E, Kido D: Hemorrhagic shearing lesions in children and adolescents with posttraumatic diffuse axonal injury: improved detection and initial results. **Radiology** 227:332-339, 2003.
89. Voller B, Benke T, Benedetto K, Schnider P, Auff E, Aichner F: Neuropsychological, MRI and EEG findings after very mild traumatic brain injury. **Brain Inj** 13:821-827, 1999.
90. Vukic M, Negovetic L, Kovac D, Ghajar J, Glavic Z, Gopcevic A: The effect of implementation of guidelines for the management of severe head injury on patient treatment and outcome. **Acta Neurochir(Wien)** 141:1203-1208, 1999.
91. Weiss N, Galanaud D, Carpentier A, Naccache L, Puybasset L: Clinical review: Prognostic value of magnetic resonance imaging in acute brain injury and coma. **Crit Care** 11:230, 2007.
92. Wilson J, Pettigrew L, Teasdale G: Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. **J Neurotrauma** 15:573-585, 1998.

VII. Publikációs lista

- **Az értekezés alapjául szolgáló közlemények összesített impakt faktora: 8,752**

- **Az összes közlemény összesített impakt faktora: 10,636**

1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Czeiter E**, Pal J, Kovesdi E, Bukovics P, Luckl J, Doczi T, Buki A. Traumatic axonal injury in the spinal cord evoked by traumatic brain injury. J Neurotrauma. 2008 Mar;25(3):205-13.

If.: **3,528**

2. Kovesdi E, **Czeiter E**, Tamas A, Reglodi D, Szellar D, Pal J, Bukovics P, Doczi T, Buki A. Rescuing neurons and glia: is inhibition of apoptosis useful? Prog Brain Res. 2007;161:81-95.

If.: **2,014**

3. Kovesdi E, Luckl J, Bukovics P, Farkas O, Pal J, **Czeiter E**, Szellár D, Dóczi T, Komoly S, Büki A. Update on protein biomarkers in traumatic brain injury with emphasis on clinical use. Acta Neurochir (Wien). 2010 Jan;152(1):1-17.

If.: **1,472** (2009-es adat)

4. **Czeiter E**, Büki A, Bukovics P, Farkas O, Pal J, Kovesdi E, Doczi T, Sandor J. Calpain inhibition reduces axolemmal leakage in traumatic axonal injury. Molecules. 2009 Dec 9;14(12):5115-23.

If.: **1,738**

5. A. Büki, **E. Czeiter**, O. Farkas, A. Zsombok, J. Pál, T. Dóczi and J. T. Povishock: Development of Axonal Injury is Associated with the Impact and Survival Time. *Proceedings of the 12th European Congress of Neurosurgery*. Monduzzi Editore, Bologna, 2003, pp 649-652.

6. **E. Czeiter**, Z. Ursprung, N. Kovacs, E. Ezer, F. Kover, J. Sandor, T. Doczi and A. Buki: Outcome Prediction with Marshall CT-classification and Rotterdam Score in Severe Traumatic Brain Injury. *Proceedings of the 13th European Congress of Neurosurgery*. Medimond - Monduzzi Editore, Bologna, 2007, pp 353-356.

2. Egyéb közlemények

A. Könyvfejezetek

1. D. Szellar, E. Mezosi, P. Kosztolanyi, O. Nemes, Zs. Nagy, B. Bodis, L. Bajnok, **E. Czeiter**, T. Doczi and A. Buki: Pituitary Insufficiency after Traumatic Brain Injury - Preliminary Data from the Pécs Traumatic Brain Injury Database. *Proceedings of the 13th European Congress of Neurosurgery*. Medimond - Monduzzi Editore, Bologna, 2007, pp 343-346.

2. A. Büki, E. Kövesdi, J. Pál, **E. Czeiter**: Clinical and model research of neurotrauma, in Ottens AK, Wang KKW (eds): *Neuroproteomics*. Humana Press, New York, 2009, pp 41-55.

B. Tudományos közlemények

1. Martens-Lobenhoffer J, Sulyok E, **Czeiter E**, Büki A, Kohl J, Firsching R, Tröger U, Bode-Böger SM. Determination of cerebrospinal fluid concentrations of arginine and dimethylarginines in patients with subarachnoid haemorrhage. *J Neurosci Methods*. 2007 Aug 15;164(1):155-60.

If.: **1,884**

2. Lückl J, Farkas O, Pál J, Kövesdi E, **Czeiter E**, Szellár D, Dóczi T, Komoly S, Büki A. Protein biomarkers in experimental models and in clinical care of traumatic brain injury Ideggyogy Sz. 2007 Jul 30;60(7-8):284-94.

3. Auer T, Schwarcz A, Ezer E, **Czeiter E**, Aradi M, Hudvágner S, Janszky J, Büki A, Dóczi T. Diffusion tensor and functional MR imaging of severe traumatic craniocerebral injury at low magnetic field Ideggyogy Sz. 2007 Nov 30;60(11-12):480-8.

C. Idézhető absztraktok

1. **Czeiter Endre**, Szendrei Tamás, Farkas Orsolya, Büki András, Dóczi Tamás Severity of Axonal Injury is Associated with the Energy of Injury as well as Survival Time. Clin Neurosci/Ideggy Szle 2003;56(5-6):189.

2. A. Büki, **E. Czeiter**, A. Zsombok, T. Szendrei, O. Farkas, T. Dóczi and J. T. Povlishock Diffuse axonal injury in experimental traumatic brain injury of various severity J Neurotrauma. 2003 Oct;20(10):1097.

3. Kosztolányi Péter, Szellár Dóra, **Czeiter Endre**, Péterfalvi Ágnes, Büki András, Dóczi Tamás Cognitive outcome following traumatic brain injury Clin Neurosci/Ideggy Szle 2005;58(5-6):206.

4. Szellár Dóra, **Czeiter Endre**, Péterfalvi Ágnes, Sándor János, Mezősi Emese, Kövér Ferenc, Kosztolányi Péter, Angyal Miklós, Ezer Erzsébet, Gallyas Ferenc, Dóczi Tamás, Büki András The Pécs Traumatic Brain Injury Databank Clin Neurosci/Ideggy Szle 2005;58(5-6):212.

5. Szellár, D., Mezősi, E., **Czeiter, E.**, Dóczi, T., Büki, A.; Anterior pituitary dysfunction evoked by severe traumatic brain injury J Neurotrauma. 2006 May;23(5):747.

6. **Czeiter, E.**, Szellar, D., Ezer, E., Meszaros, I., Kover, F., Auer, T., Schwarcz, A., Doczi, T., Buki, A.; Analysis of the Pecs severe traumatic brain injury database: the effect of guideline implementation on outcome J Neurotrauma. 2006 May;23(5):758.
7. Bukovics, P., Farkas, O., Pal, J., **Czeiter, E.**, Szellar, D., Doczi, T., Povlishock, J.T., Buki, A.; The effect of the calpain inhibitor MDL-28170 on increased axolemmal permeability in a rat model of diffuse axonal injury J Neurotrauma. 2006 May;23(5):775.
8. **Czeiter Endre**; Kovács Noémi; Ursprung Zsuzsanna; Ezer Erzsébet; Kövér Ferenc; Sándor János; Dóczi Tamás; Büki András Prediction of outcome in severe traumatic brain injury based on computed tomographic examinations Ideggyogy Sz 2007;60(S1):14.
9. Kövesdi Erzsébet; Bohner Katalin; Bukovics Péter; Farkas Orsolya; Uzsoki Boglárka; **Czeiter Endre**; Alföldi Viktória; Kovács Noémi; Dóczi Tamás; Hernádi István; Büki András Behavioral monitoring after different severity of traumatic brain injury using a rat model of impact acceleration Ideggyogy Sz 2007;60(S1):37.
10. Kövesdi Erzsébet; **Czeiter Endre**; Bukovics Péter; Farkas Orsolya; Polgár Beáta; Szekeres-Barthó Júlia; Dóczi Tamás; Büki András Comparative analysis of S100B protein in the cerebrospinal fluid in severe traumatic brain injury patients – case report Ideggyogy Sz 2007;60(S1):37.
11. Zsuzsanna Ursprung, **Endre Czeiter**, Janos Sandor, Noemi Kovacs, Erzsebet Ezer, Tamas Doczi, Andras Buki Outcome Prediction in Severe Traumatic Brain Injury: Does Conventional CT Matter? J Neurotrauma. 2008 Jul;25(7):913.
12. Dora Szellar, Emese Mezosi, Orsolya Nemes, Zsuzsanna Nagy, Beata Bodis, Laszlo Bajnok, **Endre Czeiter**, Tamas Doczi, Andras Buki Hypopituitarism Associated With Traumatic Brain Injury – Analysis of the Pécs Traumatic Brain Injury Database J Neurotrauma. 2008 Jul;25(7):933.

13. **Czeiter E.**, Sándor J., Kovács N., Ezer E., Dóczi T., Büki A. The „Pécs severe traumatic brain injury database”: treatment and outcome estimation in case of severe head injury in Hungary *Ideggyogy Sz* 2008;61(9-10):330.
14. Kovács N., Ursprung Zs., **Czeiter E.**, Ezer E., Demeter B., Szabó J., Sándor J., Dóczi T., Büki A. Outcome prediction in severe traumatic brain injury: does conventional CT matter? *Ideggyogy Sz* 2008;61(9-10):334.
15. Molnár T., Pálinkás D., Pisztrai L., **Czeiter E.**, Ezer E., Büki A. Effect of different fluid resuscitation on brain tissue oxygen depth in patients with severe traumatic brain injury *Ideggyogy Sz* 2008;61(9-10):337.
16. Szellár D., **Czeiter E.**, Szabó É. R., Kovács N., Kosztolányi P., Dóczi T., Büki A. Cognitive impairment after severe head injury: an analysis of a follow-up study *Ideggyogy Sz* 2008;61(9-10):341-2.
17. **Endre Czeiter**, Erzsebet Ezer, Janos Sandor, Noemi Kovacs, Attila Geider, Jozsef Szabo, Bela Demeter, Tamas Doczi, Andras Buki Coagulopathy in Severe Head Injury: A Deadly Combination? *J Neurotrauma*. 2009 Aug;26(8):A-99.
18. **Endre Czeiter**, Erzsebet Ezer, Janos Sandor, Noemi Kovacs, Jozsef Szabo, Bela Demeter, Edit Hansagi, Tamas Doczi, Andras Buki Analysis of the “Pecs Severe Head Injury Database”: Prognostic Factors and Their Role in Outcome Prediction *J Neurotrauma*. 2009 Aug;26(8):A-99.
19. Bukovics P., **Czeiter E.**, Reglôdi D., Helyes Zs., Tamás A., Bagoly T., Büki A. PACAP measurements in severe head-injured patients: a new potential biomarker? *Ideggyogy Sz* 2010;63(5-6):199.
20. Dan L., **Czeiter E.**, Kovács B., Toldi J., Büki A., Ezer E. Severe TBI: is there life after ICU? *Ideggyogy Sz* 2010;63(5-6):201.

21. Ezer E., Kovács B., **Czeiter E.**, Benkovics B., Szenohradszki K., Büki A. Outcome of serious head injuries in case of coagulopathy Ideggyogy Sz 2010;63(5-6):202.
22. Papa L., Bullock R., Büki A., **Czeiter E.**, Ezer E., Tortella F., Wang K., Hayes R. CSF biomarkers following severe head injury: relationship to CT descriptive characteristics and outcome Ideggyogy Sz 2010;63(5-6):207-8.
23. Szabó Z., **Czeiter E.**, Benkovics B., Toldi J., Büki A., Ezer E. Is there any relationship between LICOX data and survival in severe head injury Ideggyogy Sz 2010;63(5-6):210.
24. **Czeiter E.**, Sándor J., Kovács N., Ezer E., Büki A. Prognostic factors and biomarkers: their role in clinical decision-making Ideggyogy Sz 2010;63(5-6):213-4.
25. Hansági E., **Czeiter E.**, Szabó J., Demeter B., Sándor J., Ezer E., Büki A., Dóczi T. Outcome prediction in case of severe traumatic brain injury: application of the IMPACT outcome calculator for a Hungarian cohort Ideggyogy Sz 2010;63(5-6):214.
26. Kovács N., Ezer E., Farkas O., Komáromy H., Szenohradszky K., **Czeiter E.**, Dankaházi L., Dóczi T., Büki A. Novel MR modalities in the diagnosis of severe traumatic brain injury Ideggyogy Sz 2010;63(5-6):214-5.
27. Mondello, Stefania; Papa, Linda; Bullock, Ross; Buki, Andras; Brophy, Gretchen; Robertson, Claudia; **Czeiter, Endre**; Tortella, Frank; Wang, Kevin; Hayes, Ronald Toward improved prediction of outcome in traumatic brain injury: comparison between computed tomographic classifications and the serum biomarker UCH-L1 J Neurotrauma. 2010 May;27(5):A-21-2.

28. Mondello, Stefania; Papa, Linda; Buki, Andras; Bullock, Ross; Brophy, Gretchen; Robertson, Claudia; **Czeiter, Endre**; Ezer, Erzsebet; Blaber, Justin; Tortella, Frank; Wang, Kevin; Hayes, Ronald Changes in brain biomarkers and brain tissue oxygenation following severe head injury: a case series J Neurotrauma. 2010 May;27(5):A-22.

29. Bukovics, Peter; **Czeiter, Endre**; Reglodi, Dora; Helyes, Zsuzsanna; Tamas, Andrea; Kovacs, Noemi; Bagoly, Terez; Buki, Andras Detection of PACAP in the cerebrospinal fluid and serum of severely head-injured patients: preliminary results J Neurotrauma. 2010 May;27(5):A-23.

Köszönetnyilvánítás:

Először is szeretnék köszönetet mondani mentoromnak **Dr. Büki Andrásnak**, aki – már tudományos diákkörös hallgató koromban – megszerettette velem a koponyasérülések kutatásának mind kísérletes, mind klinikai oldalát, és megláttatta velem e területben rejlő hosszú távú tudományos kihívás és elköteleződés lehetőségét.

Kísérletes munkáim kapcsán köszönettel tartozom a PTE-ÁOK Idegsebészeti Klinika Neuropathológiai Laboratórium valamennyi dolgozójának, külön kiemelve **Gallyas Ferenc professzor urat**, aki a laboratórium vezetőjeként, illetve (2005 szeptemberétől 2006 márciusának végéig doktori programvezetőként is) lehetővé tette kutatásaim zavartalan kivitelezését. Külön köszönöm **Dr. Farkas Orsolyának**, hogy bevezetett az állatkísérletes munka – olykor váratlan nehézségekkel teli – világába, valamint **Nyirádi Józsefnek**, az immunhisztokémiai munkákban nyújtott segítségével, illetve hogy türelemmel megtanított az immunhisztokémiai technikák gondos kivitelezésének alapjaira. Köszönet illeti **Dr. Bukovics Pétert**, **Dr. Pál Józsefet** és **Kövesdi Erzsébetet** a kísérletek elvégzésében, és az adatok feldolgozásában, interpretálásában nyújtott segítségükért.

Klinikai kutatómunkám létrejöttéhez köszönöm **Dóczi Tamás professzor úrnak**, hogy mint a Klinika igazgatója mindenben támogatólag lehetővé tette számomra a legkülönfélébb klinikai adatok gyűjtését és feldolgozását. Köszönöm a Klinika valamennyi dolgozójának, akik az elmúlt évek folyamán munkámban segítséget nyújtottak. Az adatok kiértékelésében és feldolgozásában külön köszönöm **Dr. Sándor János** segítségét, aki új alapokra helyezte számomra az epidemiológia fogalmát, és korszerű statisztikai módszerek tárházával ismerttetett meg. Köszönet illeti **dr. Kovács Noémit**, az adatbázis fejlesztésében és különösképpen az elsődleges CT képekre vonatkozó adatgyűjtésben nyújtott segítségével. Ugyancsak itt szeretném megköszönni **dr. Ursprung Zsuzsanna** neuroradiológusnak a CT-képek „tudományos célú” leírásához nyújtott értő segítségét.

Végül, de nem utolsó sorban, szeretnék köszönetet mondani **Szüleimnek és barátaimnak** mindazért a sok lemondásért, melyet tőlük ezen értekezés és a hozzá vezető tudományos eredmények megszületése követelt.