

Universitatea „OVIDIUS” Constanța

CSUD Școala Doctorală de Medicină

Specialitatea: Fiziologie

**CORELAȚII ÎNTRE ASPECTELE CLINICE, VALORILE
FRAGMENTULUI N-TERMINAL AL PEPTIDULUI
NATRIURETIC DE TIP PRO-B ȘI ALTE ENZIME DE
CITOLIZĂ MIOCARDICĂ ÎN CAZUL PACIENȚILOR CU
TRAUMATISM TORACIC**

REZUMAT TEZA DE DOCTORAT

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC

Prof. Univ. Dr. ION ILEANA

DOCTORAND,

TASE CRISTINA RAMONA

CONSTANȚA

2018

CUPRINS

Table of Contents

INTRODUCERE	6
Capitolul I. EPIDEMIOLOGIA POLITRAUMATISMELOR.....	7
I.1. Povara globală a leziunilor traumatice.....	7
I.2. Etiologie și grupuri vulnerabile.....	9
I.3 Surse de date pentru studiul politraumatismelor.....	10
I.4. Mortalitatea în politraumatisme: impactul vârstei și a localizării leziunii.....	12
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	13
<u>Capitolul II. CINETICA TRAUMEL. TIPURI DE TRAUMATISME, CONSECINȚE, MECANISME, EVALUARE.....</u>	Error! Bookmark not defined.
II.1. Traumatologia mecanica generală	16
II.2. Sisteme de clasificare-notare și triajul corespunzător.....	16
II.3. Mecanismele producerii traumatismelor prin impact/non penetrante	19
II.3.1 Traumatisme prin impact – cinetica accelerării și decelerării.....	19
II.3.2. Semne ale traumatismelor cardiace în urma accidentelor rutiere	20
II.3.3. Căderea de la înălțime sau precipitarea.....	20
II.4. Evaluarea traumatismelor în cadrul UPU	21
II.4.1. Evaluarea primară	21
II.4.2. Evaluarea secundară și studii auxiliare	24
Capitolul III. TRAUMATISMELE CARDIACE.....	29
III.1. Traumatismele cardiace nepenetrante	29
III.1.1. Fiziopatologie	30
III.1.2. Caracteristici cliniceale traumatismelor cardiace nepenetrante.....	34
III.1.3. Diagnostic	35
III.2. Traumatismele cardiace penetrante.....	36
III.2.1. Anatomie și fiziopatologie.....	37
III.3. Tratamentul traumatismelor cardiace	39
III.3.1. Management prespital al traumatismelor cardiace	39
III.3.2. Tratamentul de urgență al traumatismelor cardiace produse prin penetrare.....	40
III.3.3. Tratamentul de urgență al traumatismelor cardiace produse prin impact.....	41
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	42
Capitolul IV. PEPTIDE NATRIURETICE CU ROL DE BIOMARKERI CARDIOVASCULARI	44

IV.1. Biochimia peptidelor natriuretice	44
IV.1.1. Biosinteza peptidelor natriuretice	44
IV.1.2. Receptorii peptidelor natriuretice	46
IV.1.3. Funcții fiziologice.....	47
IV.2. Biochimia și fiziologia NT-proBNP.....	48
IV.2.1. Secreția NT-proBNP.....	49
IV.2.2. Efectele fiziologice ale NT-proBNP.....	50
IV.2.3. Clearance-ul NT-proBNP.....	51
IV.3. Utilitatea clinică a peptidelor natriuretice plasmatice în afecțiunile cardio-vasculare	51
IV.3.1. Insuficiența cardiacă	51
IV.3.2. Ghidarea terapiei în insuficiența cardiacă.....	52
IV.3.3. Hipertensiunea arterială	53
IV.3.4. Boala aterosclerotică.....	53
IV.3.5. Afecțiuni valvulare	53
PARTEA PERSONALĂ	
V. OBIECTIVELE STUDIULUI PERSONAL.....	61
VI. MATERIALE ȘI METODE DE LUCRU.....	62
Protocol de studiu	62
Criterii de includere în studiu	64
Criterii de excludere.....	64
VII. REZULTATE OBȚINUTE.....	67
VIII. EVOLUȚIA PACIENȚILOR ÎN 24 ORE.....	114
IX. DISCUȚII.....	123
X. ELEMENTUL ORIGINAL AL TEZEI.....	125
XI. CONCLUZII GENERALE	126
BIBLIOGRAFIE.....	127

I. PARTEA GENERALĂ

1. INTRODUCERE

Istoricul cercetării asupra peptidelor natriuretice începe din anul 1956 când studiile timpurii care utilizau microscopia electronică au arătat că structuri moleculare similare cu cele observate în glandele endocrine au fost găsite în celulele atriale. O descoperire majoră și un avans în identificarea peptidului natriuretic atrial a fost realizată de către Bold în 1981, care a demonstrat că prin injectarea intravenoasă a extractului atrial obținem un răspuns natriuretic rapid și potent la șobolani. Purificarea ulterioară și caracterizarea factorului de numeroși cercetători a condus la descoperirea factorului natriuretic atrial, primul dintre factorii natriuretici, în anii 1983 și 1984. Studiile ulterioare au fost ținute pe descoperirea membrilor familiei peptidelor natriuretice, ceea ce a condus la izolarea a 2 factori, care au purtat denumirea de peptid natriuretic cerebral (BNP) și peptidul natriuretic de tip C (CNP).

Studiile au evidențiat că deși BNP a fost prima dată izolat la nivel cerebral, acesta este exprimat predominant la nivel ventricular, miocitele cardiace constituind sursa majoră a producției peptidelor de tip BNP și de eliberare a acestora în torrentul sangvin. În circulația sangvină, hormonul BNP activ este compus din 32 de resturi de aminoacizi, separat de porțiunea N-terminală a pro hormonului, denumită NT-proBNP care constituie un biomarker de elecție în ghidurile de specialitate pentru evaluarea gradului de insuficiență cardiacă. Odată cu deformarea cronică a miocitelor, s-a constatat o supraexprimare a producției de peptide natriuretice.

În literatura de actualitate se cercetează rolul NT-proBNP în afectarea miocardică respectiv ventriculară acută, post traumatică. Incidența crescută a deceselor secundare politraumatismelor și a traumei toracice directe au relevat totodată nevoia de a descoperi noi criterii de evaluare și management optim al pacienților cu risc vital major.

2. EPIDEMIOLOGIA TRAUMATISMELOR

La nivel mondial, aproximativ 16.000 de persoane decedează zilnic datorită leziunilor traumatice (aprox. 5.8 milioane de decese pe an), iar estimările pentru anul 2020 arată o creștere până la 8.4 milioane de decese anual, reprezentând a 2-a cauză a dizabilităților în următorii ani (secundară față de HIV/SIDA). Natura și severitatea leziunilor depind de tipul și magnitudinea energiei care acționează asupra pacientului, precum și de vulnerabilitatea acestuia, pacienții fiind în principal de sex masculin, cu o variabilitate de vârstă între 60- 65 de ani. Întrucât politraumatismele sunt rezultatul impactelor cu energie înaltă, accidentele rutiere predomină ca mecanism cauzal al deceselor și al leziunilor traumatice severe la nivel European.

3. TRAUMATISMELE CARDIACE

Leziunile cardiotoracice penetrante reprezintă cauza a 25% din decesele survenite în primele ore post traumatic, 85% necesitând intervenții simple, 15% toracotomie. iar majoritatea implicând leziuni ale cordului sau ale vaselor mari. Prevalența leziunilor cardiace produse prin coliziune directă a fost raportată ca fiind între 8 și 71%. Trebuie atent observate semnele clinice ale instabilității hemodinamice, socului hipovolemic, modificările electrocardiografice, tamponada cardiacă și hemotoraxul și practic identificarea celor 6 leziuni letale; obstrucțiile respiratorii superioare, pneumotorace compresiv sau deschis, hemotorace masiv, voletul costal, tamponada cardiacă, hipoxia, hipoventilația, un procent global de 20% din totalitatea deceselor datorate accidentelor rutiere fiind cauzate de leziuni cardiace nepenetrante.

4. PEPTIDE NATRIURETICE CU ROL DE BIOMARKERI CARDIOVASCULARI

Descoperirea peptidului natriuretic atrial (ANP) în 1981 de către Bold și expresia sa în ventriculi descoperită de către Nemer și colab., urmată de caracterizarea peptidului natriuretic de tip B este asociată cu progresul endocrinologiei cardiovasculare și cu inovații în

diagnosticarea insuficienței cardiace . La nivel genetic, analiza promotorilor ANP și BNP, precum și a modelelor de expresie a condus la descrierea unui set de căi reglatorii care confirmă rolul acestora de markeri ai stresului cardiac.

În practica medicală, nivelurile peptidelor natriuretice au fost utilizate ca biomarkeri calitativi ai insuficienței cardiace cronice: măsurarea nivelurilor plasmatice a permis diagnosticul precis al insuficienței cardiace, stratificarea pacienților în funcție de nivelul de risc și a permis screening-ul afecțiunilor cardiace subclinice. La momentul actual, literatura de specialitate nu include valoarea predictivă a acestor biomarkeri în cazul traumatismelor cardiace.

4.1 Biochimia și fiziologia NT-proBNP

Gena BNP umană este localizată pe cromozomul 1 și codifică cei 108 aminoacizi ai prohormonului proBNP. În circulația sangvină, hormonul BNP activ compus din 32 de resturi de aminoacizi este separat de porțiunea N-terminală a pro hormonului, denumită NT-proBNP . Este în dezbatere curentă localizarea și temporizarea clivajului proBNP.

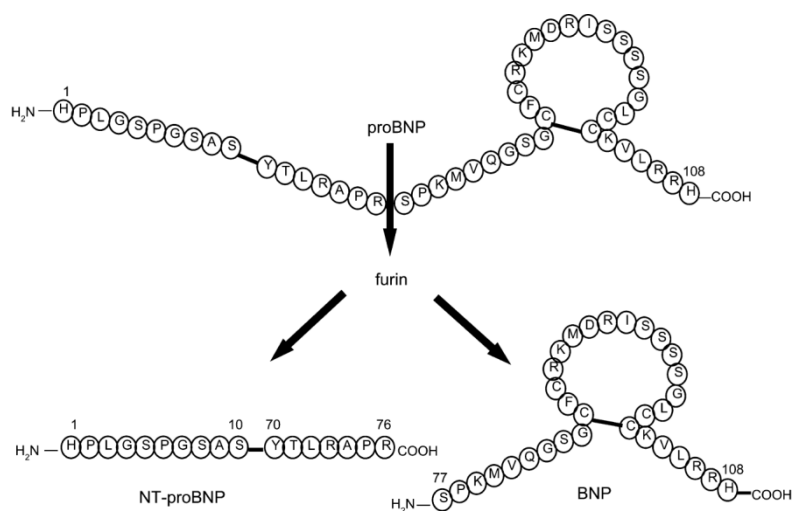


Figura 1. Reprezentare schematică a proBNP care prezintă clivajul enzimatic în BNP activ și NT-proBNP

4.2 Secreția NT-proBNP

Miocitele cardiace constituie sursa majoră a peptidelor de tip BNP din circulație. Recent, s-a demonstrat faptul că fibroblastele sunt de asemenea implicate în producția de BNP. Contribuția cantitativă a acestei surse la concentrațiile plasmatice circulante rămâne însă necunoscută. Stimulul principal pentru sinteza de ANP și BNP și secreția acestora este

stresul parietal miocardic. Experimentele *in vitro* au indicat faptul că producția de BNP pe cale paracrină sau endocrină este modulată de anumiți neurohormoni. În condiții de stres atrial acut, modificarea nivelurilor de peptide circulante este exprimată în mod majoritar pentru ANP. Astfel, în literatura de specialitate, BNP este adeseori considerat un hormon cu origine ventriculară. Cu toate acestea, pare clar faptul că atunci când țesutul atrial este luat ca punct de referință, producția ventriculară a BNP este mai ridicată decât cea de ANP, în special în insuficiența cardiacă congestivă hipertrofică. În mod similar, în urma infarctului miocardic, producția de BNP ventricular pare a fi supraexprimată într-o măsură mai mare decât cea de ANP.

II. PARTEA PERSONALĂ

1. OBIECTIVELE STUDIULUI PERSONAL

- Evaluarea relației dintre pick-urile enzimaticice și starea clinică a pacienților care au suferit traumatisme majore în special la nivel toracic, ca factori de predicție ai supraviețuirii.
- Evaluarea primară a stării clinice a pacientului și evoluția pe 24 ore
- Identificarea modificărilor enzimaticice și a evoluției acestora din momentul prelevării în Departamentul de Urgență post evaluare intraspitalicească în primele 12 ore
- Identificarea modificărilor imagistice și evoluția parametrilor imagistici
- Șansele de supraviețuire imediată, la 12 de ore și la externare / deces
- Determinarea rolului predictiv al parametrilor enzimatici , imagistici și a unor parametri epidemiologici asupra supraviețuirii

2. MATERIALE ȘI METODE DE LUCRU

Populația inclusă în studiu este reprezentată de un lot de 33 de pacienți diagnosticați cu politraumatism toracic sever produs în afară spitalului, prezentați în Unitatea de Primiri Urgențe din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța și care respectă criteriile de includere enumerate mai jos.

S-a realizat un studiu statistic cu durata de 4 ani. Perioada de includere în studiu fiind: 2014 - 2018.

3. PROTOCOL DE STUDIU

Am aplicat următorul protocol de studiu pentru toți pacienții incluși în lotul investigat:

I. Evaluare clinică primară

II. A. Investigații paracliniceenzimaticice

B. Investigații imagistice în momentul preluării pacientului și la 12-24 ore de la internare

III. Analiză aspectelor biologice și imagistice obținute

IV. Introducerea pacienților într-o baza de date

I.Examen clinic:

- Evaluarea scenei accidentului- mecanismul de producereal traumei
- Evaluarea primară a pacientului politraumatizat în Urgență
- Monitorizarea constantelor vitale (TensiuneArterială, SPO2, Alură Ventriculară, Electrocardiogramă,)

II Examen paraclinic:

A. Examen de laborator:

1.Punctie arterială / EAB arterial/ ASTRUP – obținerea datelor privitoare la : pH sanguin, Rezervă Alcalină, Ionogramă

2. Punctie venoasă: Hemoleucogramă completă, Troponină, CK-MB, NT-PROBNP

a) NT-PRO BNP(valoare de referință125 pg/mL)

Probele recoltate au fost prelucrate în laboratorul Unității de Primiri Urgența Spitalului Clinic Județean de UrgențăConstanța, „Sfântul Apostol Andrei”, cu aparatură performanta: pentru hemoleucogramă aparatul SYSMEX XS 1000i, pentru biochimieCOBAS INTEGRA 400, iar pentru enzime cardiaceCOBAS h232, RESPONSE BIOMEDICAL.

b) Examen Imagistic:

Toate investigațiile pacienților se realizează în regim de urgență, în conformitate cu ghidurile și protocoalele europene și naționale de urgență de evaluare a pacientului politraumatizat (investigațiile radiologice și ecografice cu apartura clinicii Pozimed și tomografia computerizată nativă sau cu substanță de contrast cu ajutorul clinicii Medimar).

CRITERII DE INCLUDERE ÎN STUDIU

1. Vârstă peste 16 ani.
2. Diagnostic de traumatism toracic produs în ambulator.

3. Existența unor documente medicale care să ateste: antecedentele personale patologice ale pacienților, monitorizarea din timpul evaluării intraspitalicești, aspectele enzimatice și imagistice obținute la primire și în primele 12 ore.
4. Existența unor date despre circumstanțele producerii traumei, strarea clinică a pacienților la primaevaluare la 12 ore si pe parcursul internarii.

CRITERII DE EXCLUDERE

Au fost excluși din studiu :

1. Pacienții cu vârstă sub 16 ani.
2. Pacienții careau dezvoltat traumatisme minore fără implicare vitală/toracică.
3. Pacienții lacare nu aexistat documentația medicală care să permită identificareaaspectelor clinice/paraclinice din momentul evaluării primare și pe parcursul spitalizării
4. Pacienții lacare nu s-au putut obține date desprecircumstanțele producerii politraumei sau aantecedentelor acestora.

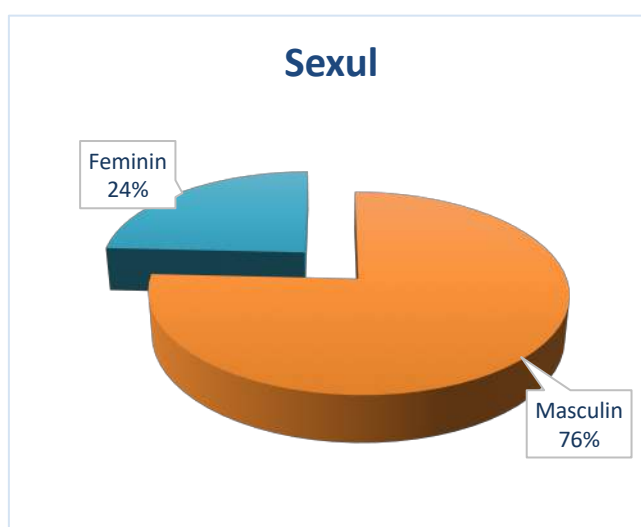
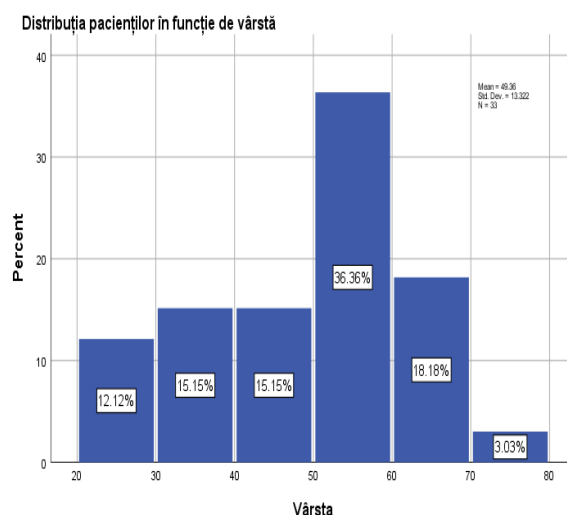
4. REZULTATE OBȚINUTE

1. Vârsta pacienților

Un procent de peste 57% dintre pacienți au avut vârsta de 50 de ani

2. Sexul pacienților

majoritatea pacienților diagnosticați cu politraumatism toracic in prespital au fost de sex masculin, reprezentand practic mai mult de două treimi din total, acoperind o pondere de 76%.



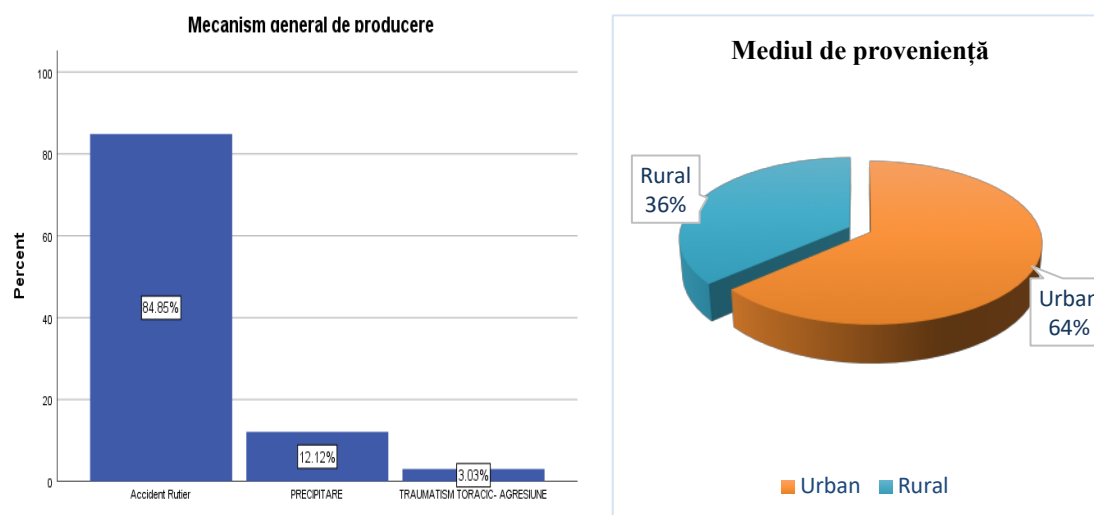
Figurile 2,3 Distribuția pacienților în funcție de vârstă și sex

3. Mecanismul de producere al traumei

- Important atât pentru evaluarea primară a leziunilor cât și pentru scenariul complicațiilor imediate și în doi timpi.
- pe primul loc se află accidentele rutiere 85% urmate în ordine descrescătoare a frecvenței de precipitari și agresiune fizică.
- 40% dintre cazurile de pacienți evaluați au fost șoferi, 24,24% ocupanți ai locului din dreapta sau pietoni (12,12%) și victime ale accidentelor prin cădere sau precipitare 12,12%

4. Mediul de proveniență

- la distribuția lotului în funcție de mediul de proveniență, în procent de 64% pacienții au avut proveniență urbană



Figurile 4, 5 mecanismele de producere al traumtismelor si mediul de proveniență al victimelor

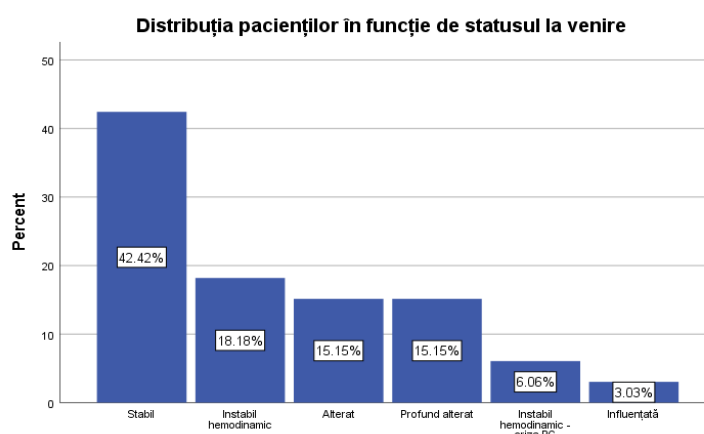
A. EVALUAREA CLINICĂ

1. Status venire

- La evaluarea primară s-a constatat faptul că 14 pacienți prezentau stare clinică stabilă (42%), restul având starea generală profund alterată asociind semne de instabilitate hemodinamică.

2. Evaluare neurologică Glasgow Coma Scale

- Procentual, 36%. dintre pacienți au prezentat afectarea severă a statusului neurologic, afectarea moderată fiind constatată la 15% dintre pacienți, GCS 3 în proporție de 21,21%, cei cu GCS de 5 în procent de 15,15%



3. Puls oximetrie (SpO₂)

- saturația medie în oxigen din aerul atmosferic la preluarea pacientului a fost de 91,24% cu deviația standard de 8,11%; 36,36% prezintă valori cuprinse în intervalul 95 – 99%, 12,12% având SpO₂ de 100%

4. IOT

- Ca urmare a stării critice a pacienților și a prabușirii nivelului de conștiență și a pulsoximetriei, 36,4% dintre aceștia au beneficiat de intubare oro-traheală

5. Tensiunea arterială sistolică (TAS) și Tensiune arterială diastolică (TAD)

-majoritatea pacienților au prezentat valori TAS cuprinse în intervalul 110 – 129 mmHg (33,33%), urmați de pacienții hipotensivi cu valori ale tensiunii arteriale sistolice cuprinse în intervalul 90 – 119 mmHG (24,24%).

- TAD a avut o valoare medie de 62,42 mmHg cu deviația standard de 16,01 mmHg. Valoarea maximă observată a fost de 90 mmHg, iar valoarea minimă de 30 mmHg

6. Alura ventriculară; prezența și tipul aritmiilor

- distribuție bimodală: existența a două grupe de frecvență mai des întâlnite, respectiv cu ritm cardiac sinus normal cu o frecvență cuprinsă în intervalul 60 – 79 bătăi/minut (33,33%) și respectiv cei cu o tahiaritmie cu frecvență medie de 100-119 bătăi/minut (30,30%).

- Tulburările de ritm observate sunt : FIA cu ritm rapid 50% urmată de tulburări de conducere atrio-ventriculare schitate prin prezența blocurilor atrio-ventriculare de gradul 2 și 3 (BAV II SI III)25%; prezența extrasistolelor ventriculare 15% .

B. ASPECTE PARACLINICE: 1) BIOCHIMICE ȘI 2) IMAGISTICE

B1.CK-MB la internare

88% dintre pacienți prezintă valori elevate, prezentand fenomene de rabdomioliza și afectare musculară.

B2. CK-MB la control

Utilizând ca valoare prag pentru CK-MB valoarea de 24 U/L am constatat faptul că din totalul de 33 de pacienți, 5 au prezentat valori normale la momentul controlului, reprezentând 15% din totalul pacienților

B3. Troponina I la internare

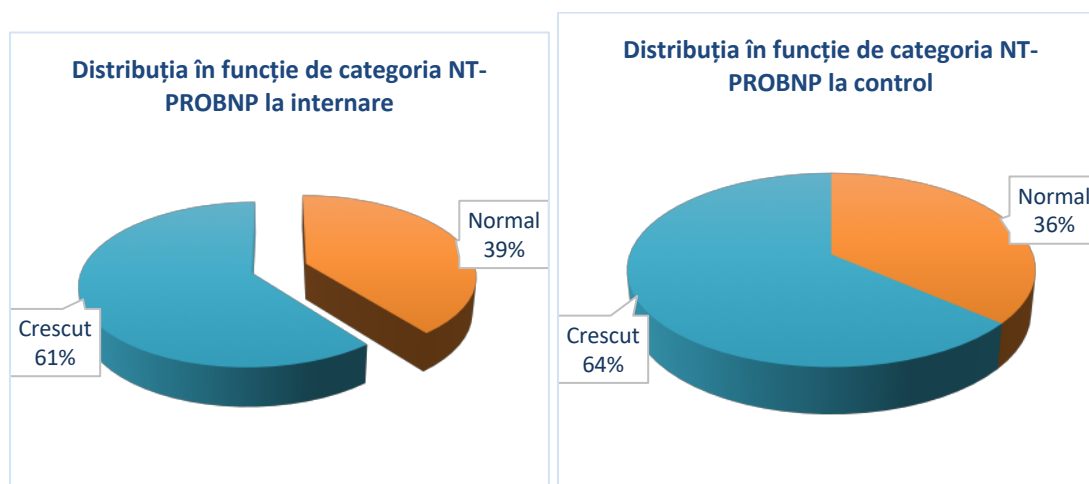
- În funcție de valorile troponinei pacienții au fost repartizați în patru categorii, respectiv:
- **Negativ în cazul valorilor mai mici de 0,02 ng/ml(40%),**
- Pozitiv + pentru valori cuprinse în intervalul 0,02 – 0,059 ng/ml(27%),

B4. Troponina la control

- 45,45% dintre pacienți prezintă valori mai mici de 0,02 ng/ml, fiind urmați de pacienții ce prezintă valori ale troponinei la control cuprinse în intervalul 0,02 – 0,039 ng/ml cu o proporție de 21,21%.

NT-PROBNP

- 61% dintre pacienți prezintă valori mai mari decât normalul ale NT-ProBNP, la momentul internării, la control, 64% din pacienții incluși în lotul de studiu, reprezentând aproape două treimi din totalul pacienților, prezintă valori mult crescute ale NT-ProBNP, la control, valoarea medie a fost de 462,03U/L, cu deviația standard de 1122,49 U/L și mediana de 250, valoare maximă înregistrată 6580 U/L



Figurile 5,6,7 Valorile NT-proBNP la prezentare și parcursul internării

C. REZULTATE RADIOLOGICE

- Majoritatea pacienților, respectiv 56% au prezentat fracturi la nivelul toracelui, 19% la nivelul membrelor superioare iar 25% la nivelul membrelor inferioare.

D. ECOCARDIOGRAFIE

Printre rezultatele observate se numără în special, așa cum era de așteptat, existența acumulărilor lichidiene, aefuziunii pericardice cu diferite volume, rupturi de cordaje valvulare, existența de anevrisme.

Această procedură a fost efectuată în cadrul evaluării secundare în departamentul de urgență decâtre medicul cardiolog de gardă.

D1.ECOGRAFIE CARDIACĂ DE CONTROL

Patologia a fost complexă coroborată cu constatările inițiale sau cu statusul evolutiv al pacienților astfel încât în procent egal de 6,1% au fost pacienți la care s-au observat prezența lichidului pericardic utilizând abosrdul subxifoidian de 8 mm la nivelul ventricolului drept sau rezultate favorabile post punctie si drenaj

E. STATUS HEMODINAMIC

- Procentual, am constatat că 80% dintre pacienții din acest studiu au prezentat valori ale hemoglobinei inferioare intervalului normal, iar restul de aproximativ 20% au prezentat valori normale ale hemoglobinei, dezvoltând sindroame anemice secundare hemoragiilor sau a șocului hipovolemic
- Utilizând drept valori de referință pentru hemoglobină intervalul 13,5-16,9 g/dl, am constatat faptul că șapte pacienți au prezentat valori normale ale hemoglobinei, în timp ce 26 au prezentat valori mai mici decât normalul,. Nu au fost înregistrate cazuri de pacienți cu hemoglobina peste valorile normale

- Hiperleucocitoza marcată secundară stresului traumatic și sepsis evenimente care periclitează evoluția favorabilă a pacienților și care au necesitat o abordare complexă din punctul de vedere al managementului terapeutic. Aproximativ 42% prezintă valori cuprinse în intervalul $12,5 - 15 \cdot 10^3$ leucocite/mm³. S-au observat de asemenea și câteva cazuri (9%) extreme, cu valori ale leucocitelor în jurul a $35 \cdot 10^3$ leucocite/mm³.

5. DISCUȚII

Din lotul de pacienți examinați și incluși în studiu am remarcat o pondere de peste 57% adulți cu vârsta de peste 50 de ani, majoritar de sex masculin (75,8%), victime ale unui accident rutier (85%), șoferi (40%), de proveniență urbană (64%)

În momentul admiterii în Unitatea de Primiri Urgențe deși majoritatea pacienților politraumatizați secundar evaluării primare au fost considerați stabili hemodinamic (40%), un procent de peste 20% au avut un status neurologic profund alterat, aduși în coma GCS3 puncte cu suport respirator mecanic (36%).

Primul set de analize recoltate ne relevă hipovolemie cu valori scăzute ale hemoglobinei, hiperleucocitoză marcată coroborate cu un procent de peste 60% din cazuri valori mai mari decât normalul ale NT-ProBNP, 40% de valori normale ale troponinei, creatinin kinaza –mb semnificativ crescută în 88% din cazuri

La ecocardiografia efectuată de urgență în principal în fereastra subxifoidiană s-au putut observa și măsura acumulările lichidiene pericardice care au necesitat în majoritatea cazurilor puncție pericardică precum și situații particulare de infarct miocardic non-STEMI.

Pacienți au prezentat fracturi la nivel toracic dintre care menționăm fracturile costale la nivelul hemitoracelui stâng, fracturile sternale precum și hemothorax stâng masiv

La indicația medicului urgentist după evaluarea corectă a pacienților s-au realizat tomografii computerizate complete evidențiind în peste 30% din cazuri hemoragie intracerebrală, contuzii pulmonare și hemothorax.

Procentual, este de reținut faptul că aproximativ o treime dintre pacienții intrați în studiu au decedat în primele 24 de ore având astfel un prognostic grav, 21% cu o deprecierea statusului general

Se poate realiza o conexiune între evenimentul traumatic acut și valorile NT- pro BNP crescute atât de la prima recoltare cât și în dinamică, evidențiind astfel severitatea afectării cardiace acute

Acest biomarker ar putea avea un rol prognostic în privința evoluției clinice a pacienților politraumatizați

Beneficii pe termen lung :

Procedura minim invazivă, fără costuri suplimentare cu rol prognostic important, timp rapid de obținere al rezultatului.

ELEMENTUL ORIGINAL AL TEZEI

Prin această lucrare mi-am propus să demonstrez rolul predictiv și utilitatea determinării în UPU a NT-PRO-BNP în cazul pacienților cu politraumatism toracic.

Actualmente, în literatura de specialitate nu au fost studiate corelațiile între implicarea acestor bio-markeri în evoluția clinică a pacienților și rolul lor predictiv

Determinarea acestui parametru în cadrul UPU ar fi de un real folos pentru a realiza stratificarea riscului și prognosticului vital al pacienților critici, laboratorul secției dispune de aparatură necesară efectuării acestor investigații, fără costuri suplimentare, obținând rezultatul într-un timp scurt (5 minute)

Mi-am propus prin această lucrare să evidențiez atât importanța și severitatea traumatismelor toracice severe corelate cu valori crescute a acestor enzime cardiace pentru îmbunătățirea atât a ratelor de supraviețuire imediată cât și a îmbunătățirii managementului pacientului politraumatizat cu potențială afectare cardiacă acută.

CONCLUZII GENERALE

1. Politraumatisele si implicit traumatismele torarice severe au o rata crescuta de mortalitate atat prin leziunile primare cat si secundare produse
2. Diagnosticul corect al leziunilor primare si secundare precum si managementul terapeutic sunt elemente importante in cresterea ratelor de supravietuire al pacientilor
3. Afectarea miocardica postraumatica ridica de multe ori probleme de diagnostic si de management
4. Valorile NT-PROBNP ar avea un rol important si potential prognostic in stratificarea riscului de supravietuire si de mortalitate in insuficienta cardiaca acuta
5. Procedura minim invaziva cu aparatura disponibila atat in Unitatile de Primiri Urgente cat si in echipamentul masinilor SMURD
6. Aplicabilitate extinsa cu beneficiu real in managementul pacientilor cu injurie miocardică acută post traumatică
7. Reducerea timpilor de diagnostic pentru un management eficient in timp optim

BIBLIOGRAFIE

1. American College of Surgeons Committee on Trauma. Advanced Trauma Life (ATLS®), Support Program for Doctors, 7th edn. Chicago, IL: American College of Surgeons, 2004.
2. Bansal MK, Maraj S, Chewapong D, Amanullah A: Myocardial contusion injury: redefining the diagnostic algorithm. *Emerg Med J* 2005; 22: 465.
3. Bhardwaj A, Januzzi JL. Natriuretic peptide-guided management of acutely destabilized heart failure. Rationale and treatment algorithm. *Critical Pathways Cardiol* 2009; 8:146–150.
4. Bock JS, Benitez RM: Blunt cardiac injury. *Cardiol Clin* 2012; 30: 545.
5. Branney SW, Moore EE, Cantrill SV, et al. Ultrasound based key clinical pathway reduces the use of hospital resources for the evaluation of blunt abdominal trauma. *J Trauma* 1997; 42(6): 1086–90.
6. Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma* 1974; 14: 187–196.
7. Ball C, Williams B, Wyrzykowski A, et al: A caveat to the performance of pericardial ultrasound in patients with penetrating cardiac wounds, *J Trauma* 67:1123-1124, 2009
8. Barbato E, Rubattu S, Bartunek J, Berni A, Sarno G, Vanderheyden M, Delrue L, Zardi D, Pace B, De Bruyne B, Coluccia R, Wijns W
9. Bastida JL, Aguilar PS, González BD. The economic costs of traffic accidents in Spain. *J Trauma* 2004; 56: 883–889.
10. Bouamra O, Wrochford AS, Hollis S, Vail A, Woodford M, Lecky FE. A new approach to outcome prediction in trauma: a comparison with the TRISS model. *Journal of Trauma* 2006; 61:701–710.

11. Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Burnett JC Jr. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of chronic heart failure. *Heart Fail Clin* 2009; 5:501–514.
12. Chiara O, Cimbanassi S. Organized traumacare: does volume matter and do traumacenters save lives? *Curr Opin Crit Care* 2003; 9(6):510–14.
13. CRASH-2 Trial Collaborators, Roberts I, Shaku H, et al: The Importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory
14. Currie MG, Geller DM, Cole BR et al. Bioactive cardiac substances: potent vasorelaxant activity in mammalian atria. *Science* 1983; 221:71–73.
15. Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension* 1995;25:227–234.
16. Committee on injury scaling, Association for the Advancement of Automotive Medicine. The Abbreviated Injury Scale. 1990 Revision. Update 98. Des Plaines, Illinois: 1990.
17. Cocchi M, Kimlin E, Walsh M, et al. Identification and resuscitation of the trauma patient in shock. *Emerg Med Clin N Am* 2007; 25(3):623–42.
18. Dan Dermengiu, George C, Valentin G. *Medicină legală : Note de curs* 2011; DOI:10.5682 / 9786065912717
19. Desouza KA, Desouza NA, Pinto RM, et al: Transthoracic echocardiogram is a useful tool in the hemodynamic assessment of patients with chest trauma. *Am J Med Sci* 2011; 34: 340.
20. Di Bartolomeo S, Sanson G, Michelutto V, Nardi G, Burba I, Francescutti C, Lattuada L, Scian F. The regional study-group on major injury. Epidemiology of major injury in the population of Friuli Venezia Giulia – Italy. *Injury, Int J Care Injured* 2004; 35: 391–400.
21. Driscoll P, Lecky F. Primary prevention is better than cure. *Emergency Medicine Australasia* 2004; 16:265–266.
22. Drewett JG, Garbers DL. The family of guanylyl cyclase receptors and their ligands. *Endocr Rev* 1994; 15:135–162.
23. Dutton RP, Mackenzie CF, Scalea TM. Hypotensive resuscitation during active hemorrhage: impact on in-hospital mortality. *J Trauma* 2002; 52(6):1141–6.
24. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981;8:89–94.
25. de Bold AJ. Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979;161:508–511.

26. Del Ry S, Cabiati M, Lionetti V, Emdin M, Recchia FA, Giannessi D. Expression of C-type natriuretic peptide and of its receptor NPR-B in normal and failing heart. *Peptides* 2008; 29:2208–2215.
27. Demetriades D, Murray J, Sinz B, Myles D, Chan L, Sathiyaragiswaran L, Noguchi T, Bongard FS, Cryer GH, Gaspard DJ. Epidemiology of major trauma and trauma deaths in Los Angeles County. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 373–383.
28. Elie MC: Blunt cardiac injury. *Mt Sinai J Med* 2006; 73: 542.
29. El-Menyar A, Al Thani H, Zarour A, Latifi R: Understanding traumatic blunt cardiac injury. *Ann Card Anaesth* 2012; 15: 287.
30. Flynn TG, de Bold ML, de Bold AJ. The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 117:859–865.
31. Guillaumondegui OD, Pryor JP, Gracias VH, et al. Pelvic radiography in blunt trauma resuscitation: a diminishing role. *J Trauma* 2002;53(6):1043–7.
32. Gambaryan S, Wagner C, Smolenski A, et al. Endogenous or overexpressed cGMP-dependent protein kinases inhibit cAMP-dependent renin release from rat isolated perfused kidney, microdissected glomeruli, and isolated juxtaglomerular cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:9003–9008.
33. Goetze JP, Kastrup J, Pedersen F, Rehfeld JF. Quantification of pro-B-type natriuretic peptide and its products in human plasma by use of an analysis independent of precursor processing. *Clin Chem* 2002; 48:1035–42.
34. Hoffman JR, Wolfson AB, Todd K, et al. Selective cervical spine radiography in blunt trauma: methodology of the National Emergency X-Radiography Utilization Study (NEXUS). *Ann Emerg Med* 1998;32(4):461–9.
35. [Http://responsebio.com/cardiovascular/nt-probnp](http://responsebio.com/cardiovascular/nt-probnp)
36. [Http://responsebio.com/cardiovascular/troponin-I](http://responsebio.com/cardiovascular/troponin-I)
37. <http://www.euro.who.int/eprise/main/WHO/InformationSources/Data/2005>
38. <https://drmjir.blogspot.com/2012/09/notes-forensic-traumatology.html>
39. <https://fineartamerica.com/featured/haemopericardium-pr-r-abelanet-cnri.html>
40. <https://cardioguard.files.wordpress.com/2017/07/comotio-cordis-softball1.jpg>
41. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol* 1997; 47:287–96.

42. Hunt PJ, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM, Espiner EA. The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 214:1175–83.
43. Hystad ME, Geiran OR, Attramadal H, Spurkland A, Vege A, Simonsen S, et al. Regional cardiac expression and concentration of natriuretic peptides in patients with severe chronic heart failure. *Acta Physiol Scand* 2001; 171:395–403.
44. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *The Eur J of Heart Fail* 2003; 6:257-260.
45. Harada M, Saito Y, Kuwahara K, Ogawa E, Ishikawa M, Nakagawa O, et al. Interaction of myocytes and non-myocytes is necessary for mechanical stretch to induce ANP/BNP production in cardiocyte culture. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31(suppl 1): S357–359.
46. He JG, Chen YL, Chen BL, Huang YY, Yao FJ, Chen SL, Dong YG. B-type natriuretic peptide attenuates cardiac hypertrophy via TGF-beta1/smad7 pathway in vivo and in vitro. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009.
47. Heublein DM, Huntley BK, Boerrigter G, Cataliotti A, Sandberg SM, Redfield MM, Burnett JC, Jr. Immunoreactivity and guanosine 3',5'-cyclic monophosphate activating actions of various molecular forms of human B-type natriuretic peptide. *Hypertension* 2007; 49:1114–1119.
48. Hoyt DB, Coimbra R, Potenza B. Management of acute trauma. In Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, et al. (eds.), *Sabiston Textbook of Surgery*, 17th edn. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2004: pp. 311–44.
49. J. Bayer, R. Lefering, S. Reinhardt, J. Kühle N. P. Südkamp, T. Hammer and Trauma Register DGU. Severity-dependent differences in early management of thoracic trauma in severely injured patients - Analysis based on the Trauma Register DGU. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2017;25:10
50. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 Focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119:1977–2016.

51. Kirkpatrick AW, Sirois M, Laupland KB, et al. Hand-held thoracic sonography for detecting post-traumatic pneumothoraces: The Extended Focused Assessment with Sonography for Trauma (EFAST). *J Trauma* 2004;57(2):288–95.
52. Kirchhoff C, Stegmaier J, Bogner V, Buhmann S, Mussack T, Kreimeier U, Mutschler W, Biberthaler P: Intrathecal and systemic concentration of NT-proBNP in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2006, 23:943-949.
53. Kia M, Cooley A, Rimmer G, MacDonald T, Barber K, Manion P, Shapiro B, Socey J, Iddings D: The efficacy of B-type natriuretic peptide for early identification of blood loss in traumatic injury. *Am J Surg* 2006, 191:353-357.
54. Kjetil Søreide, Andreas J. Krüger, Anne Line Vårdal, Christian Lycke Ellingsen, Eldar Søreide, Hans Morten Lossius. Epidemiology and Contemporary Patterns of Trauma Deaths: Changing Place, Similar Pace, Older Face. *World J Surg* 2007;31:2092.
55. Knudtson JL, Dort JM, Helmer SD, et al. Surgeon performed ultrasound for pneumothorax in the trauma suite. *J Trauma* 2004; 56(3):527–30.
56. Krug EG, Sharma GK, Lozano R. The Global Burden of Injuries. *Am J Public Health* 2000; 90: 523–526.
57. Kuhn M. Molecular physiology of natriuretic peptide signaling. *Basic Res Cardiol* 2004; 99:76–82.
58. Kursch B. Electron microscopy of the atrium of the heart. *Exp Med Surg* 1956; 13:99-111.
59. Kaleghi M, Al-Omari MA, Kondragunta V, Morgenthaler NG, Struck J, Bergmann A, Mosley TH, Kuuo IJ. Relation of plasma midregional natriuretic peptide to target organ damage in adults with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1255–1260.
60. Kangawa K, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (alpha-hANP). *Biochem Biophys Res Commun* 1984;118:131–139.
61. Karmali S, Laupland K, Harrop AR, Findlay C, Kirkpatrick AW, Winston B, Kortbeek J, Crowshoe L, Hameed M. Epidemiology of severe trauma among status aboriginal Canadians: a population-based study. *CMAJ* 2005; 172: 1007–1011.
62. Lateef Wani M, Ahangar AG, Wani SN, Irshad I, Ul-Hassan N: Penetrating cardiac injury: a review. *Trauma Mon* 2012; 17: 230.

63. Li P, Wang D, Lucas J, et al. Atrial natriuretic peptide inhibits transforming growth factor beta-induced Smad signaling and myofibroblast transformation in mouse cardiac fibroblasts. *Circ Res* 2008; 102:185–192.
64. Livingston DH, Lavery RF, Passannante MR, et al. Admission or observation is not necessary after a negative abdominal computed tomographic scan in patients with suspected blunt abdominal trauma: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Trauma* 1998; 44(2):273–80.
65. Liang F, O'Rear J, Schellenberger U, et al. Evidence for functional heterogeneity of circulating B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1071–1078.
66. Liener UC, Rapp U, Lampl L, Helm M, Richter G, Gaus M, Wildner M, Kinzl L, Gebbhard F. Incidence of severe injuries. Results of a population – based analysis. *Unfallchirurg* 2004; 107: 483–490.
67. Lyons RA, Jones SJ, Deacon T, Heaven M. Socioeconomic variation in injury in children and older people: a population based study. *Inj Prev* 2003; 9: 33–37.
68. Labovitz AJ, Noble VE, Bierig M, et al: Focused cardiac ultrasound in the emergent setting: a consensus statement of the American Society of Echocardiography and American College of Emergency Physicians, *J Am Soc Echocardiogr* 23(12):1225-1230, 2010.
69. Lassus J, Gayat E, Mueller C, Peacock WF, Spinar J, Harjola V-P, van Kimmenade R, Pathak A, Mueller T, Di Somma S, Metra M, Pascual-Figal D, Laribi S, Logeart D, Nouira S, Sato N, Potocki M, Parenica J, Collet C, Cohen-Solal A, Januzzi JL Jr, Mebazaa A for the Great-Work. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: The Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *Int J Cardiol* 2013; 168:2186–2194.
70. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, Watson C, O'Hanlon R, Bermingham M, Patle A, Badabhagani MR, Murtagh G, Voon V, Tilson L, Barry M, McDonald L, Maurer B, McDonald K. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA* 2013; 310:66–74.
71. Legome E, Shockley LW. *Trauma A Comprehensive Emergency Medicine Approach*. Cambridge University Press 2011.

72. Lee CY, Burnett JC Jr. Natriuretic peptides and therapeutic applications. *Heart Fail Rev* 2007; 12:131–142.
73. Molina EJ, Gaughan JP, Kulp H, et al: Outcomes after emergency department thoracotomy for penetrating cardiac injuries: a new perspective. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7: 845.
74. Mrochuk M, Odochartaigh D, Chang E: Rural trauma patients cannot wait: tranexamic acid administration by helicopter emergency medical services. *AirMed J* 2015; 34: 37.
75. Murray CL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020. *Lancet* 1997; 349: 1498–1504.
76. Murakami S, Nagaya N, Itoh T, et al. C-type natriuretic peptide attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 287:L1172–L1177.
77. Mair J. Clinical significance of pro-B-type natriuretic peptide glycosylation and processing. *Clin Chem* 2009; 55:394–397.
78. Maier B, Lefering R, Lehnert M, Laurer HL, Steudel WI, Neugebauer EA, Marzi I: Early versus late onset of multiple organ failure is associated with differing patterns of plasma cytokine biomarker expression and outcome after severe trauma. *Shock* 2007, 28:668–674.
79. Mandavia DP, Joseph A. Bedside echocardiography in chest trauma. *Emerg Med Clin North Am* 2004; 22(3):601–19.
80. Mantymaa P, Vuolteenaho O, Marttila M, Ruskoaho H. Atrial stretch induces rapid increase in brain natriuretic peptide but not in atrial natriuretic peptide gene expression in vitro. *Endocrinology* 1993; 133:1470–3.
81. Mathews L, Singh RK: Cardiac output monitoring. *Ann Card Anaesth* 2008, 11:56–68.
82. Mohr AM, Holcomb JB, Dutton RP, et al. Recombinant activated factor VII and hemostasis in critical care: a focus on trauma. *Crit Care* 2005; 9(Suppl. 5):S37–42.
83. Nadler EP, Potoka DA, Shultz BL, et al. The high morbidity associated with handlebar injuries in children. *J Trauma* 2005; 58(6):1171–4.
84. Nakao K, Kanagawa K. The natriuretic peptide family 1st Edition. Tokyo L Kodansha Scientific 1995.
85. Nemer M, Lavigne JP, Drouin J, Thibault G, Gannon M, Antakly T. Expression of atrial natriuretic factor gene in heart ventricular tissue. *Peptides* 1986; 7:1147–1152.

86. Pauze DR, Pauze DK: Emergency management of blunt chest trauma in children: an evidence-based approach. *Pediatr Emerg Med Pract* 2013; 10:1.
87. Philip L, Dimitrios K: *Critical Care Ultrasound*, Elsevier Saunders, ISBN: 978-1-4557-5357-4, 2015
88. Pape H-C, Zelle B, Lohse R, Hildebrand F, Krettek C, Panzica M, Duhme V, Sittaro NA. Evaluation and outcome of patients after polytrauma – Can patients be recruited for long- term follow up? *Injury* 2006;37(12):1197–1203.
89. Pasquier M, Sierro C, Yersin B, et al: Traumatic mitral valve injury after blunt chest trauma: a case report and review of the literature. *J Trauma* 2010; 68: 243.
90. Pemberton CJ, Johnson ML, Yandle TG, Espiner EA. Deconvolution analysis of cardiac natriuretic peptides during acute volume overload. *Hypertension* 2000; 36:355 –9.
91. Qi W, Kjekshus J, Hall C. Differential responses of plasma atrial and brain natriuretic peptide to acute alteration in atrial pressure in pigs. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60:55 –63.
92. Reddy D, Muckart DJ: Holes in the heart: an atlas of intracardiac injuries following penetrating trauma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 19: 56.
93. Rootman DB, Mustard R, Kalia V, et al. Increased incidence of complications in trauma patients co-intoxicated with alcohol and other drugs. *J Trauma* 2007;62(3):755–8.
94. Rubattu S, Sciarretta S, Morriello A, Calvieri C, Battistoni A, Volpe M. NPR-C: a component of the natriuretic peptide family with implications in human diseases. *J Mol Med* 2010; 88:889–897.
95. Rubattu S, Sciarretta S, Valenti V, Stanzione R, Volpe M. Natriuretic peptides: an update on bioactivity, potential therapeutic use and implication in cardiovascular diseases. *Am J Hypertens* 2008; 21:733–741.
96. Restrepo CS, Lemos DF, Lemos JA, et al: Imaging findings in cardiac tamponade with emphasis on CT, *Radiographics* 27:1595-1610, 2007
97. Roberts I, Shakur H, Ker K, Coats T, CRASH-2 Trial Collaborators: Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1:CD004896.
98. Rosen C, Legome EL, Wolfe RE. Blunt abdominal trauma. In Adams J (ed.), *Emergency Medicine*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2008: pp. 827–40.
99. Schultz JM, Trunkey DD: Blunt cardiac injury. *Crit Care Clin* 2004; 20: 57.

100. Shamsi F, Tai JM, Bokhari S: Coronary artery dissection after blunt chest trauma. *BMJ* 2014; Case Rep September 22.
101. Skinner DL, Laing GL, Rodseth RN, Ryan L, Hardcastle TC, Muckart DJ: Blunt cardiac injury in critically ill trauma patients: a single centre experience. *Injury* 2014; 46: 66.
102. Smith MW, Espiner EA, Yandle TG, Charles CJ, Richards AM. Delayed metabolism of human brain natriuretic peptide reflects resistance to neutral endopeptidase. *J Endocrinol* 2000; 167:239–46.
103. Spencer RJ, Sugumar H, Jones E, Farouque O: Commotio cordis: a case of ventricular fibrillation caused by a cricket ball strike to the chest. *Lancet* 2014; 383: 1358.
104. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78–81.
105. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;168:863–870.
106. Sybrandy KC, Cramer MJ, Burgersdijk C: Diagnosing cardiac contusion: old wisdom and new insights. *Heart* 2003; 89: 485.
107. Sabrane K, Kruse MN, Fabritz L, et al. Vascular endothelium is critically involved in the hypotensive and hypovolemic actions of atrial natriuretic peptide. *J Clin Invest* 2005; 115:1666–1674.
108. Santaniello JM, Esposito TJ, Luchette FA, et al. Mechanism of injury does not predict acuity or level of service need: field triage criteria revisited. *Surgery* 2003; 134(4):698–703.
109. Savarese G, Trimarco B, Delle Grottaglie S, Prastaro M, Gambardella F, Rengo G, Leosco D, Perrone-Filardi P. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials. *PLoS ONE* 2013; 8: e58287.
110. Sawada Y, Suda M, Yokoyama H, et al. Stretch-induced hypertrophic growth of cardiocytes and processing of brain-type natriuretic peptide are controlled by proprotein-processing endoprotease furin. *J Biol Chem* 1997; 272:20545–20554.
111. Seidman CE, Bloch KD, Zisfein J, et al. Molecular studies of the atrial natriuretic factor gene. *Hypertension* 1985; 7:I31–I34.
112. Semenov AG, Postnikov AB, Tamm NN, et al. Processing of pro-brain natriuretic peptide is suppressed by O-glycosylation in the region close to the cleavage site. *Clin Chem* 2009; 55:489–498.

113. Seronde MF, Gayat E, Logeart D, Lassus J, Laribi S, Boukef R, Sibellas F, Launay JM, Manivet P, Sadoune M, Nouria S, Cohen Solal A, Mebazaa A. Great Network. Comparison of the diagnostic and prognostic values of B-type and atrial-type natriuretic peptides in acute heart failure. *Intern J Cardiol* 2013; 168:3404–3411.
114. Schmidt GA, Koenig S, Mayo PH: Shock: ultrasound to guide diagnosis and therapy, *Chest*, 142:1042-1048, 2012.
115. Scotland RS, Cohen M, Foster P, Lovell M, Mathur A, Ahluwalia A, Hobbs AJ. C-type natriuretic peptide inhibits leukocyte recruitment and platelet-leukocyte interactions via suppression of P-selectin expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:14452–14457.
116. Talving P, Demetriades D: Cardiac trauma during teenage years. *Pediatr Clin North Am* 2014; 61: 111.
117. Tintinalli KE. Stapczynski JS, MaOJ, Yealy DM, Mecker HD, Cline DM. Tintinalli's Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide 8th Edition. American College of Emergency Physicians, McGraw Hill Education 2011.
118. Tsuneyoshi H, Nishina T, Nomoto T, et al. Atrial natriuretic peptide helps prevent late remodeling after left ventricular aneurysm repair. *Circulation* 2004; 110:II174–179.
119. Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:4239 –44.
120. van Veldhuisen DJ, Linssen GC, Jaarsma T, van Gilst WH, Hoes AW, Tijssen JG, Paulus WJ, Voors AA, Hillege HL. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:1498–1506.
121. Volpe M, Francia P, Tocci G, Rubattu S, Cangianiello S, Rao MAE, Trimarco B, Condorelli M. Prediction of long-term survival in chronic heart failure by multiple biomarker assessment: A 15-year prospective follow-up study. *Clin Cardiol* 2010; 33:700–707.
122. Volpe M, Rubattu S, Burnett Jr J. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. *Eur Heart J* 2014; 35:419-425.
123. Wu C, Wu F, Pan J, Morser J, Wu Q. Furin-mediated processing of Pro-C-type natriuretic peptide. *J Biol Chem* 2003; 278:25847–25852.
124. www.tarn.ac.uk

125. Yan W, Wu F, Morser J, Wu Q. Corin, a transmembranecardiac serine protease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide-converting enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:8525–8529.