

## بررسی همبستگی بین GCS و BIS در بیماران مبتلا به آسیب مغزی خفیف و متوسط ناشی از تروما

دکتر آرام فیضی<sup>۱</sup>، دکتر هاشم جری نشین<sup>۲\*</sup>، حمیده استبرق نیا<sup>۳</sup>، دکتر علیرضا ماهوری<sup>۴</sup>،  
دکتر حمیدرضا خلخالی<sup>۵</sup>، دکتر سحر ستاری<sup>۶</sup>

تاریخ دریافت ۹۰/۴/۱۲ تاریخ پذیرش ۹۰/۷/۱

### چکیده

**پیش زمینه و هدف:** پایش سطح هوشیاری بیماران مبتلا به آسیب مغزی ناشی از تروما نقش مهمی در مراقبت، درمان و تعیین پیش آگهی آنان دارد. در حال حاضر رایج ترین ابزار اندازه گیری سطح هوشیاری به حساب می آید که در برخی موارد کارایی آن مورد نقد قرار گرفته است. لذا این مطالعه با هدف بررسی همبستگی بین GCS با BIS که یک ابزار جدید برای بررسی سطح هوشیاری بیماران تحت بیهوشی و مبتلایان به آسیب مغزی ناشی از تروما است انجام گرفت.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه توصیفی-همبستگی ۴۷ بیمار بستری در بخش های مراقبت ویژه بیمارستان شهید محمدی بندرعباس به روش نمونه گیری آسان وارد مطالعه شدند. اندازه های مربوط به GCS هر ساعت یک بار و اندازه های مربوط به BIS هر ۱۵ دقیقه یک بار و به مدت شش ساعت اندازه گیری شد. برای تعیین همبستگی بین نمرات از آزمون پیرسون استفاده شد.

**یافته ها:** در این مطالعه ۴۰ مرد و هفت زن شرکت داشتند. بیشترین علت آسیب مغزی ناشی از تروما، تصادفات جاده ای (۸۳ درصد) و رایج ترین عارضه ناشی از آن آسیب منتشر آکسونی (۳۴ درصد) بود. آزمون آماری نشان داد که رابطه معنی داری بین نمرات GCS و BIS وجود دارد ( $p = .014$ ,  $r = 0.36$ ). معادله خط رگرسیون نیز برای دو متغیر رسم شد.

**بحث و نتیجه گیری:** با وجود معنی دار بودن همبستگی بین نمرات GCS و BIS، ضریب همبستگی و ضریب تعیین بدست آمده در این مطالعه کم بود. همچنین تغییرپذیری نمرات BIS به ازای هر مقدار مشخص از GCS ارزش این وسیله را در پایش سطح هوشیاری بیماران دچار آسیب مغزی ناشی از ضربه با مشکل مواجه می کند.

**کلید واژه ها:** بخش مراقبت های ویژه، مقیاس اغمای گلاسکو، ضربه مغزی ناشی از تروما، کاهش سطح هوشیاری، Bispectral Index

دوماهنامه دانشکده پرستاری و مامایی ارومیه، دوره نهم، شماره پنجم، پی در پی ۳۴، آذر و دی ۱۳۹۰، ص ۳۹۹-۳۹۴

آدرس مکاتبه: استان هرمزگان، شهرستان بندرعباس، بلوار جمهوری اسلامی، بیمارستان شهید محمدی، بخش ICU OH تلفن: ۰۹۱۷۳۶۱۳۴۶۴

Email: [hjarineshing@yahoo.com](mailto:hjarineshing@yahoo.com)

این مقاله مستخرج از پایان نامه کارشناسی ارشد خانم حمیده استبرق نیا به استاد راهنمایی آقای دکتر آرام فیضی می باشد.

### مقدمه

تروما یک معضل بهداشتی مهم و رو به افزایش در تمام جهان می باشد که روزانه ده ها هزار نفر جان خود را به علت آن از دست می دهند. هر ساله میلیون ها نفر به علت تروما زمان بسیار طولانی در بیمارستان بستری می شوند و بسیاری از آن ها هرگز قادر به ادامه زندگی، کار و تفریحاتی که قبلاً انجام می دادند نخواهند بود (۱).

<sup>۱</sup> دکتری پرستاری، استادیار دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۲</sup> فوق تخصص بیهوشی قلب و مراقبت های ویژه، استادیار دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان (نویسنده مسئول)

<sup>۳</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد مراقبت ویژه دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۴</sup> فوق تخصص بیهوشی قلب و مراقبت های ویژه، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۵</sup> استادیار آمار زیستی، دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۶</sup> پزشک عمومی، مرکز اورژانس بندرعباس

آسیب‌های مغزی ناشی از تروما<sup>۱</sup> یک مشکل عمده سلامتی در کل جهان بوده و به گفته سازمان بهداشت جهانی تا سال ۲۰۲۰ میلادی از بیشتر بیماری‌ها پیشی گرفته و به‌عنوان یک عامل عمده مرگ و میر و ناتوانی مطرح خواهد شد (۲،۳). آسیب‌های مغزی ناشی از تروما یک علت مهم مرگ و میر در بیماران زیر ۴۵ سال بوده و تقریباً ۴۰ درصد از تمام مرگ‌ها در آمریکا به‌دنبال این عارضه رخ می‌دهند (۴). طبق آمارهای موجود سالانه حدود ۱/۵ میلیون آمریکایی دچار ترومای سر می‌شوند. از این تعداد حدود ۲۳۰ هزار نفر به دلیل آسیب مغزی در بیمارستان بستری می‌شوند، حدود ۵۲ هزار نفر جان خود را از دست می‌دهند و ۸۰ هزار نفر با ناتوانی شدید بعد از آسیب مغزی به حیات خود ادامه می‌دهند. طبق برآوردهای به‌عمل آمده هزینه سالانه آسیب‌های مغزی ناشی از تروما در ایالات متحده آمریکا حدود ۵۶/۳ بلیون دلار است (۵). در کشور ما نیز سوانح و حوادث پس از بیماری‌های قلب و عروق دومین علت مرگ و میر در سنین مختلف بوده و اولین علت مرگ و میر در افراد زیر ۴۰ سال و اولین علت بار بیماری در همه سنین و در هر دو جنس محسوب می‌شود (۶).

در مورد آسیب‌های ناشی از ضربه مغزی در ایران آمار دقیقی وجود ندارد اما در مطالعه‌ای که اخیراً بر روی بیماران ترومایی انجام شده معلوم شده است که غالباً افراد جوان با متوسط سنی ۳۴/۷ سال را شامل می‌شود که ۵۳/۵ درصد مرگ و میر ناشی از تصادفات جاده‌ای را به خود اختصاص داده بودند. مهم‌ترین محل صدمه در این افراد سر بود که اغلب منجر به بستری شدن و مرگ شده بود (۷).

در بررسی نورولوژیک بیماران دچار ترومای سر از شاخص‌های مختلفی استفاده می‌شود که یکی از آنها تعیین سطح هوشیاری است. اندازه‌گیری دقیق این شاخص در بیماران ضربه مغزی برای تشخیص و درمان به موقع عوارض و پیامدهای آن ضروری است

(۸). جهت تعیین سطح هوشیاری بیماران ضربه مغزی مقیاس‌های آسیب<sup>۲</sup> متعددی طراحی شده‌اند اما به‌طور متداول بیشترین استفاده مربوط به مقیاس اغمای گلاسکو<sup>۳</sup> بوده است. این مقیاس توسط پزشکان و دیگر اعضای تیم سلامت استفاده می‌شود تا گزارش درستی از وضعیت هوشیاری بیمار به‌دست آید (۹). با این حال در دهه‌های اخیر مقیاس فوق توسط منتقدان مورد نقد قرار گرفته و مطالعات زیادی مزایا و معایب آن را توصیف کرده‌اند (۸-۱۲). به‌عنوان مثال باز کردن چشم‌ها می‌تواند به‌عنوان هوشیاری کامل در نظر گرفته شود در حالی که به‌رغم باز بودن کامل چشم‌ها ممکن است هوشیاری کامل نباشد و فرد زندگی نباتی داشته باشد (۹). مقیاس GCS در نمره‌های بالا (۱۵-۱۳) از حساسیت لازم برای پیش بینی بهبودی بیماران برخوردار نیست و نیز عوامل متعددی وجود دارند که ممکن است تعیین نمره GCS را با اشکال رو برو کنند. از جمله این موارد می‌توان به صدمات وارده به گوش و چشم، ترومای نخاعی و عدم توانایی صحبت به زبان دیگر اشاره کرد (۱۱). همچنین کاربرد GCS ممکن است تحت تاثیر تجربه کاربران، سلیقه‌ای بودن، ناتوانی بعضی بیماران در پاسخ به سوالات و تحریکات و مداوم نبودن آن قرار گیرد (۱۰). در مطالعات انجام شده دیده شده است که پرسنل بی‌تجربه در ارزیابی GCS اشتباهات اساسی و جدی کرده‌اند و مقدار آن را به‌طور متوسط حتی تا ۵-۴ درجه کمتر و یا بیشتر از مقدار واقعی برآورد نموده‌اند (۱۲).

مشکلات پیش گفته در مورد GCS لزوم بکارگیری یک روش پایا و سریع دیگر را برای ارزیابی سطح هوشیاری در معاینات بالینی و همچنین بررسی بیماران TBI نشان می‌دهد. شاخص بای اسپکترال<sup>۴</sup> یک پارامتر حاصل از EEG و نیز یک ابزار کمی از فعالیت کورتکس مغز است که سطح هوشیاری بیمار را اندازه

<sup>2</sup> Injury Scales

<sup>3</sup> Glasgow Coma Score (GCS)

<sup>4</sup> Bispectral index

<sup>1</sup> Traumatic Brain Injury (TBI)

می‌گیرد (۱۱). از زمان معرفی این وسیله در سال ۱۹۹۶ تاکنون، مقبولیتش به‌عنوان یک شاخص قابل اعتماد جهت تعیین تاثیر داروهای آرام بخش و بیهوشی بر روی مغز افزایش یافته است (۱۲). اما در حال حاضر مطالعات انجام یافته بر روی ارتباط بین نمرات GCS با نمرات حاصل از BIS در بیماران مبتلا به ضربات مغزی کم بوده (۱۴) و تناقض‌هایی در بین آن‌ها مشاهده می‌شود (۱۱)، به طوری که در برخی از آن‌ها همبستگی معنی‌دار بین این دو متغیر مشاهده شد (۱۴). در حالی که مطالعات دیگر وجود همبستگی را رد کرده‌اند (۱۱). لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی همبستگی بین نمرات GCS و BIS در بیماران مبتلا به ضربه مغزی خفیف و متوسط طراحی و اجرا شد.

## مواد و روش کار

این پژوهش یک مطالعه توصیفی از نوع همبستگی بود. برای انتخاب نمونه‌ها از روش نمونه‌گیری آسان استفاده شد و تعداد ۴۷ نفر از بیماران دچار ضربه مغزی خفیف ( $GCS = 13-15$ ) و متوسط ( $GCS = 9-12$ ) وارد مطالعه شدند. معیار ورود به مطالعه عبارت بود از هر بیمار مبتلا به ضربه مغزی که در دامنه سنی ۱۸ تا ۶۰ سال قرار داشته و توسط متخصص مغز و اعصاب و در طی مدت انجام مطالعه در بخش مراقبت ویژه بیمارستان شهید محمدی هرمزگان بستری می‌شد. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: وجود زخم، خراشیدگی، ادم، هماتوم یا بخیه در ناحیه پیشانی، سابقه دیابت، تشنج، نارسایی کلیوی نیازمند دیالیز، تب بالاتر از ۳۸ درجه سانتی‌گراد، نارسایی کبدی یا قلبی، و وجود ناپایداری همودینامیک.

پس از انتخاب نمونه‌ها و اخذ رضایت‌نامه آگاهانه از نزدیکان وی، پژوهشگر با استفاده از مقیاس GCS اقدام به اندازه‌گیری سطح هوشیاری نمونه‌ها در فواصل یک ساعته و به مدت شش ساعت می‌نمود. هم زمان با اندازه‌گیری GCS مانیتور مداوم BIS

توسط دستگاه BIS مدل BIS-XP2000 صورت گرفته و هر ۱۵ دقیقه یک بار ثبت می‌شد. مقادیر BIS می‌توانست بین صفر و صد متغیر باشد. اولین BIS هر ساعت قبل از تعیین GCS همان ساعت ثبت می‌شد زیرا تحریک دردناک ایجاد شده جهت تعیین GCS می‌توانست باعث تغییر در عدد BIS شود. همزمان با ثبت BIS، شاخص کیفیت سیگنال<sup>۱</sup>، الکترومیوگرام<sup>۲</sup>، وضعیت بیمار و میزان فعالیت بیمار نیز مشاهده و یادداشت می‌شد. BIS همراه با SQI پایین (کم‌تر از ۵۰ درصد) و یا EMG بالا (بیشتر از ۵۰ درصد) غیرقابل اعتماد در نظر گرفته شده و از مطالعه حذف می‌شد. یک عدد کلی از حاصل جمع اعداد BIS باقی مانده برای هر بیمار در نظر گرفته شد و میانگین آن محاسبه گردید. در نهایت این اعداد همراه با زوج‌های متناظر GCS برای تجزیه و تحلیل مورد استفاده قرار گرفتند.

برای بررسی چگونگی ارتباط بین نمرات حاصل از BIS و GCS از ضریب همبستگی پیرسون و مدل رگرسیون خطی استفاده شد. از آمار توصیفی نیز به تناسب متغیرها استفاده به عمل آمد.

## یافته‌ها

تعداد کل نمونه‌ها در این پژوهش ۴۷ نفر بود. ۴۰ نفر (۸۵/۱ درصد) از نمونه‌ها مرد و هفت نفر زن بودند. میانگین سنی نمونه‌ها ۲۸/۸ و انحراف معیار آن ۱۰/۲ سال بود. مهم‌ترین علت ضربه مغزی و بستری شدن در بخش مراقبت‌های ویژه تصادفات جاده‌ای بود (۸۳ درصد) که به دنبال آن سقوط از بلندی و ضرب و شتم هر یک با ۸/۵ درصد قرار داشتند. همچنین شایع‌ترین نوع آسیب وارده به مغز آسیب منتشر آکسونی<sup>۳</sup> (۳۴ درصد) و به دنبال آن خون‌ریزی اپیدورال (۲۳/۴ درصد) بود.

1 Signal Quality Index (SQI)

2 Electromyogram

3 Diffuse Axonal Injury (DAI)

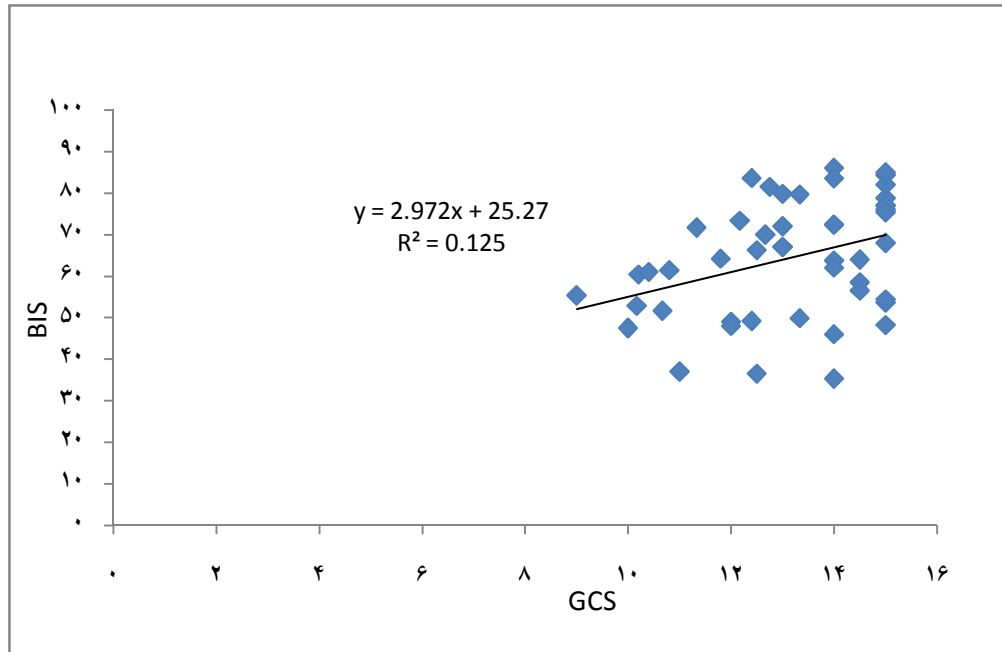
(نمودار ۱). معادله خط رگرسیون به رازش شده به شرح فرمول زیر

نتیجه حاصل از ضریب همبستگی پیرسون بیانگر وجود رابطه

تعیین گردید:

معنی دار آماری بین این دو متغییر بود ( $r=0/36$ ,  $p=0/014$ )

$$y = 2.972x + 25.27$$



شکل شماره (۱): نمودار پراکنش و معادله خط رگرسیون بین BIS و GCS

برابر ۹-۱۲) تحت کرانیوتومی به منظور بررسی ارتباط بین BIS و GCS انجام گرفته بود، ارتباط معنی داری بین BIS و GCS مشاهده نمودند ( $R=0/67$ ,  $P<0/001$ ). اما در این مطالعه نیز پراکندگی زیاد مقادیر BIS بدست آمده برای هر امتیاز GCS گزارش شد (۱۴). در پژوهشی دیگر چو<sup>۲</sup> و همکارانش به مطالعه امکان استفاده از BIS برای بررسی سطح هوشیاری بیماران دچار ضربه مغزی پرداختند. همچنین در این مطالعه همبستگی بین BIS با GCS، مقیاس تهییج-آرامش ریچموند<sup>۳</sup> و مقیاس سطح واکنش پذیری<sup>۴</sup> مورد بررسی قرار گرفت. نتیجه این تحقیق همبستگی بین میانگین نمرات حاصل از BIS و نمرات GCS را نشان داد ( $r=0/446$ ,  $P<0/1$ ). محققین چنین نتیجه گیری کردند

داده‌های حاصل از این مطالعه نشان داد که بین مقادیر GCS و BIS رابطه خطی معنی دار از نظر آماری وجود دارد. اما همان طور که در شکل شماره ۱ دیده می‌شود برای هر مقدار خاص از GCS مقادیر متفاوتی از BIS بدست آمده است که این مسئله می‌تواند باعث کاهش ارزش پیشگویی BIS در بیماران دچار ضربه مغزی خفیف از ضربه مغزی متوسط و تعیین عمق کما شود. در مطالعه‌ای که توسط جیل<sup>۱</sup> و همکاران با هدف تعیین همبستگی بین BIS و GCS در بیماران با کاهش سطح هوشیاری ( $GCS \leq 14$ ) انجام شد، محققین به این نتیجه رسیدند که ارتباط معنی داری بین BIS و GCS (اسپیرمن  $0/387$  و  $P=0/165$ ) وجود دارد. در این مطالعه نیز همچون مطالعه ما پراکندگی داده‌ها زیاد بود (۱۵). پاول و همکاران در مطالعه خود، که بر روی ۲۹ بیمار ضربه مغزی خفیف (با GCS برابر ۱۵-۱۳) تا متوسط (با GCS

<sup>2</sup> Cho, et al.

<sup>3</sup> Richmond Agitation-Sedation Scale

<sup>4</sup> Reaction Level Scale

<sup>1</sup> Michelle Gill

کمکی چرخان، ونتیلاتورهای با فرکانس بالا، ساکشن، وسایل جراحی، پیس میکر و دفیبریلاتور می‌باشد. هر چه این وسایل به دستگاه BIS نزدیک‌تر باشند آرتیفکت تولید شده ناشی از آن بیشتر است (۲۱). در مطالعه ما بیماران از تشک مواج، سیستم کمکی چرخان، مانیتورینگ قلبی و پالس اکسی متر استفاده می‌کردند و ساکشن پرتابل و ونتیلاتور در نزدیکی تخت بیماران وجود داشت. در مطالعه حاضر BIS همراه با SQI پایین (کم‌تر از ۵۰ درصد) و یا EMG بالا (بیشتر از ۵۰ درصد) غیرقابل اعتماد در نظر گرفته می‌شد.

به طور خلاصه نتایج حاصل از این مطالعه وجود همبستگی معنی‌دار بین BIS و GCS را تایید می‌کند. تغییرات هماهنگ و هم زمان مقادیر BIS و GCS می‌تواند نشان دهنده ارتباط بین مقادیر این دو ابزار با شدت ضربه یا عمق کما باشد. با این حال، تغییرپذیری مقادیر BIS به ازای هر مقدار مشخص از GCS می‌تواند کاربرد آن را در پیش بینی عمق کوما و شدت ضربه مغزی کاهش دهد. انجام مطالعات دیگر که در شرایط کنترل شده‌تر می‌تواند به تعیین دقیق‌تر همبستگی بین این دو ابزار تعیین سطح هوشیاری کمک کند.

که از BIS می‌توان به‌عنوان یک ابزار عینی برای پایش مداوم سطح هوشیاری بیماران مبتلا به ضربه مغزی استفاده کرد (۱۶).

به رغم نتایج حاصل از پژوهش حاضر و سایر پژوهش‌ها که مبین وجود رابطه معنی‌دار آماری بین BIS و GCS می‌باشند مقادیر بدست آمده برای ضریب همبستگی کم است. احتمال می‌رود یکی از دلایل ضعیف بودن همبستگی بین BIS و GCS این باشد که هر یک از این دو ابزار عناصر متفاوتی از عملکرد مغزی را اندازه بگیرند. مثل این‌که، BIS عملکرد لوب فرونتال را اندازه می‌گیرد در حالی که GCS بیشتر به نفع اختلالات حرکتی می‌باشد (۱۷). فاکتورهای گوناگون می‌توانند تفسیر BIS را دچار اختلال کنند. BIS در طی خواب نرمال کاهش می‌یابد (۱۸،۱۹) که در مطالعه ما هم این مشکل مشاهده شد و قابل کنترل هم نبود. همچنین بیماری‌هایی مثل ایسکیمی مغزی و هیپوترمی باعث کاهش بیشتر BIS می‌شوند (۱۸،۲۰). در مطالعه ما بیماران هیپوترم از مطالعه خارج شدند اما ایسکیمی مغزی از موارد غیرقابل کنترل بود و شدت آن نیز در بیماران متغیر بود. سایر عواملی که می‌توانند باعث ایجاد آرتیفکت و اختلال در BIS شوند شامل وسایل پزشکی از قبیل پتوی گرم کننده، سیستم

## References:

1. Behdad A, Hosseinpour M, Rezaei Adaryani M. Assessment of cest trauma in patients admitted to academic medical centers of Isfahan. *Feyz* 2008;11(5): 43-6. (Persian)
2. Puvanachandra P, Hyder A. The burden of traumatic brain injury in Asia: a call for research. *Pak J Neurol Sci* 2009; 4(1):27-32.
3. Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, Gururaj G, Kobusingye OC. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *NeuroRehabilitation* 2007; 22(5): 341-53.
4. Miller RFL, Johns RA, Savarese JJ, Wiener-Kronish JP, Young WL. *Millers anesthesia*. 7<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Elsevier; 2010. P.2461-6.
5. Bell SE, Hlatky R. Update in the treatment of traumatic brain injury. *Curr Treat Options Neurol* 2006 Mar;8(2):167-75.
6. Moghisi A, Afsarim N. *A comprehensive guide to a safe community*. 1st Ed. Tehran: Andishand Publication; 2007. P. 19. (Persian)
7. Karbakhsh M, Zandi NS, Rouzrokh M, Zarei MR. Injury epidemiology in Kermanshah: the National Trauma Project in Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 2009 Jan-Feb;15(1):57-64

8. Richard H. Youman's neurological surgery. 6<sup>th</sup> Ed. New York: Saunders; 2011.
9. Bordini AL, Luiz TF, Fernandes M, Arruda WO, Teive HAG. Coma scales: a historical review. *Arq Neuropsiquiatr* 2010 Dec; 68(6):930-7.
10. Hsia SH, Wu CT, Wang HS, Yan DC, Chen SC. The use of bispectral index to monitor unconscious children. *Pediatr Neurol* 2004; 31:20-3.
11. Haug E, Miner J, Dannehy M, Seigel T, Biros M. Bispectral electroencephalographic analysis of head injured patients in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2004 Apr; 11(4):349-52.
12. Rowley G, Fielding K. Reliability and accuracy of the Glasgow Coma Scale with experienced and inexperienced users. *Lancet* 1991 Mar 2; 337(8740):535-8.
13. Kelley SD. Monitoring level of consciousness during anesthesia and sedation: a clinicians guide to the bispectral. Newton, MA, USA: Aspect Medical Systems, Inc; 2003.
14. Paul DB, Umamaheswara Rao GS. Correlation of Bispectral Index with Glasgow Coma Score in mild and moderate head injuries. *Int J Clin Monit Com* 2006; 20: 399-404.
15. Gill M, Green SM, Krauss B. Can the bispectral index monitor quantify altered level of consciousness in emergency department patients? *Acad Emerg Med* 2003 Feb; 10(2):175-9.
16. Cho JH, Cheong SH, Kim HS, Kim SH, Cho KR, Lee SE et al. Bispectral index monitoring to assess the level of consciousness in patients with brain injury. *Korean J Anesthesiol* 2009 Aug 57(2):185-9.
17. Gill M, Green SM, Krauss B. A study of the bispectral index monitor during procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2003 Feb; 41(2):234-41.
18. Rosow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesthesiol Clin N Am* 2001 Dec; 19(4):947-66, xi.
19. Sleight JW, Andrzejowski J, Steyn-Ross A, Steyn-Ross M. The bispectral index: a measure of depth of sleep? *Anesth Analg* 1999 Mar; 88(3):659-61.
20. Michel E. The changes in bispectral index during a hypovolemic cardiac arrest. *Anesthesiology* 1999 Dec; 91(6):1947-9.
21. Luebbehusen M. Technology today: bispectral index monitoring. *RN* 2005; 68 (9): 50-4