



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ

ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

**Ο ρόλος των βιοδεικτών στο να προβλέπουν την εμφάνιση επιπλοκών και την πρόγνωση ασθενών
με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις**

ΛΑΜΠΡΟΣ ΜΑΡΙΟΣ

ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2025



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ

ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

**Ο ρόλος των βιοδεικτών στο να προβλέπουν την εμφάνιση επιπλοκών και την πρόγνωση ασθενών
με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις**

ΛΑΜΠΡΟΣ ΜΑΡΙΟΣ

ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2025

Ημερομηνία αίτησης του κ. Λάμπρου Μάριου: 03-02-2022

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 1001α/29-03-2022

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Βούλγαρης Σπυρίδων, Καθηγητής Νευροχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Κονιτσιώτης Σπυρίδων, Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Αλεξίου Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Νευροχειρουργικής του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Πατρών

Ημερομηνία ορισμού θέματος: Γ.Σ. αριθμ. 1000α/29-03-2022

«Ο ρόλος των βιοδεικτών στο να προβλέπουν την εμφάνιση επιπλοκών και την πρόγνωση ασθενών με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 1178α/07-10-2025

1. Βούλγαρης Σπυρίδων, Καθηγητής Νευροχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Αλεξίου Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητή Νευροχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Κονιτσιώτης Σπυρίδων, Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Ράγκος Βασίλειος, Καθηγητής Γναθοπροσωπικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Βούλγαρη Παρασκευή, Καθηγήτρια Ρευματολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Βλάχος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Χειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Ζυγούρης Ανδρέας, Επίκουρος Καθηγητής Νευροχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 23-10-2025

Ιωάννινα 24-11-2025

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας



Η Αναπληρώτρια Γραμματέας του Τμήματος

Ιωάννα Ντούβλη

Στους γονείς μου Γιώργο και Σταυρούλα...

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου προς την τριμελή επιτροπή για την υποστήριξη και καθοδήγηση τους καθ' όλη τη διάρκεια της έρευνας και της συγγραφής της μελέτης. Ιδιαίτερα, οφείλω να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Νευροχειρουργικής κ. Σπυρίδων Βούλγαρη, κύριο υπεύθυνο της διατριβής, για την συνεχή στήριξη, την επιστημονική καθοδήγηση και την εμπιστοσύνη που έδειξε στο έργο μου. Οι γνώσεις του, η μεθοδικότητά του και η σταθερή του παρουσία αποτέλεσαν πηγή έμπνευσης και καθοριστικό παράγοντα για την ολοκλήρωση της εργασίας αυτής. Επίσης, ευχαριστώ θερμά τον Αναπληρωτή Καθηγητή Νευροχειρουργικής κ. Γεώργιο Αλεξίου για την επιμέλεια της εργασίας, τις υποδείξεις του, και τη συνεχή επιστημονική του συνδρομή. Τέλος, τον Καθηγητή Νευρολογίας κ. Σπυρίδωνα Κονιτσίωτη, για την συμβολή του και τις επισημάνσεις του που συνέβαλαν ουσιαστικά στη βελτίωση και ολοκλήρωση της μελέτης.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα κλινική μελέτη πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο της διδακτορικής μου διατριβής για την έρευνα του ρόλου των βιοδεικτών στις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (ΚΕΚ). Οι ΚΕΚ αφορούν σε εκατομμύρια άτομα κάθε χρόνο παγκοσμίως, ενώ αποτελούν μία από τις κύριες αιτίες θανάτου και αναπηρίας σε νέους ενήλικες. Εξαιτίας της υψηλής συχνότητας τους, σε συνδυασμό με τον αντίκτυπο τους στην ποιότητα ζωής των ασθενών, των οικογενειών τους, καθώς και τις κοινωνικοοικονομικές τους επιπτώσεις, έχουν χαρακτηριστεί ως “σιωπηλή πανδημία”. Παρά την ανάπτυξη κλινικών αλγορίθμων και απεικονιστικών μεθόδων υψηλής διαγνωστικής αξίας, η πρόγνωση των ασθενών παραμένει σε μεγάλο βαθμό ετερογενής και ακαθόριστη. Σε αυτό το πλαίσιο, η χρήση κλινικοεργαστηριακών και απεικονιστικών παραμέτρων έχει προταθεί με στόχο την αύξηση της διαγνωστικής αξίας των τρεχόντων κλινικών αλγορίθμων, συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στην έγκαιρη και αποτελεσματικότερη λήψη κλινικών αποφάσεων.

Η διατριβή αυτή έχει ως ερευνητικό αντικείμενο την ανίχνευση και αξιολόγηση πιθανών κλινικών και απεικονιστικών ευρημάτων καθώς και παραμέτρων που προκύπτουν από εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας, για την μελέτη τους ως πιθανούς βιοδείκτες για την διαχείριση των ασθενών με ήπιες ΚΕΚ στα τμήματα επειγόντων περιστατικών, αλλά και για την πρόγνωση και πρόβλεψη μείζονων επιπλοκών σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ΚΕΚ.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	9-66
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	68
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	69-74
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	75-115
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	116-127
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	128-129
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	130-131
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ.....	132-133
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	134-151
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ-ΒΡΑΒΕΙΑ.....	152-153

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΚΑΚΩΣΕΙΣ

1. Επιδημιολογία

Οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (ΚΕΚ) αποτελούν σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, καθώς είναι η κύρια αιτία θανάτου και αναπηρίας σε νέους ενήλικες [1]. Κάθε χρόνο καταγράφονται περίπου 70.000.000 νέες περιπτώσεις ΚΕΚ παγκοσμίως, με τις πτώσεις και τα τροχαία ατυχήματα να αποτελούν τα δύο κυριότερα αίτια [1,2]. Σύμφωνα με τα δεδομένα επιδημιολογικής μελέτης των ΚΕΚ στην ελληνική κοινωνία, οι πτώσεις είναι η πιο συχνή αιτία σε παιδιά κάτω των 14 ετών και σε ηλικιωμένους (άνω των 65), ενώ τα τροχαία ατυχήματα αποτελούν την κύρια αιτία ΚΕΚ στις ηλικίες 15–64 [3]. Οι ΚΕΚ συνιστούν επίσης σημαντικό οικονομικό πρόβλημα, καθώς υπολογίζεται ότι το συνολικό οικονομικό κόστος τους μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ), συμπεριλαμβανομένων των ιατρικών εξόδων και της μείωσης της λειτουργικότητας, ανέρχεται σε 70 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως [4].

Η επίπτωση των ΚΕΚ παγκοσμίως φαίνεται να έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες, κυρίως εξαιτίας της αύξησης της κυκλοφορίας των οχημάτων, της γήρανσης του πληθυσμού που σχετίζεται με τη συχνότερη εμφάνιση πτώσεων, της αύξησης της εγκληματικότητας στα αστικά κέντρα, καθώς και της ευκολότερης διάγνωσής τους λόγω της ευρείας διάδοσης της αξονικής τομογραφίας [5,6]. Τα συχνότερα αίτια των ΚΕΚ συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Συχνότερα αίτια ΚΕΚ

<i>Αίτιο</i>	<i>Ποσοστό</i>
Πτώσεις	50-60 %
Τροχαία	20-30 %
Διαπροσωπική βία / Εκρήξεις	10-15%
Αθλητικά ατυχήματα	5-15 %
Εργατικά ατυχήματα	1-5 %

2. Ταξινόμηση των ΚΕΚ

Αν και έχουν περιγραφεί διάφορα συστήματα ταξινόμησης των ασθενών με ΚΕΚ, στην κλινική πράξη οι ΚΕΚ διακρίνονται με βάση το επίπεδο συνείδησης των ασθενών σε ήπιες, μέτριες και σοβαρές (ή βαριές) [7]. Εναλλακτικά, οι ΚΕΚ ταξινομούνται με βάση την παθοφυσιολογία και την εξέλιξη των βλαβών που προκαλούν σε πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς.

Οι πρωτοπαθείς βλάβες αποτελούν άμεση συνέπεια του μηχανισμού της κάκωσης. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι οι εγκεφαλικές θλάσεις, τα κρανιακά κατάγματα και η διάχυτη αξονική βλάβη. Αντίθετα, οι δευτεροπαθείς βλάβες εμφανίζονται συνήθως σε μεταγενέστερο στάδιο, ως αποτέλεσμα των παθοφυσιολογικών μεταβολών που προκαλούν οι πρωτοπαθείς. Σε αυτές περιλαμβάνονται η ενδοκράνια υπέρταση, το εγκεφαλικό οίδημα, η εγκεφαλική ισχαιμία και τα ενδοκράνια αιματώματα (υποσκληρίδιο, επισκληρίδιο) που οφείλονται σε ρήξη ενδοκράνιου αγγείου [8].

Τέλος, οι ΚΕΚ, ανάλογα με τον μηχανισμό της κάκωσης, διακρίνονται σε κλειστές, όπου δεν υπάρχει επικοινωνία και έκθεση του εγκεφάλου στο περιβάλλον, και σε ανοικτές, όπου παρατηρείται διακοπή της συνέχειας του κρανίου [9]. Επιπλέον, οι ΚΕΚ ταξινομούνται και με βάση τον μορφολογικό τύπο της βλάβης. Μία σύνοψη των συστημάτων ταξινόμησης παρουσιάζεται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Συχνότερα συστήματα ταξινόμησης ΚΕΚ

<i>Βάση Ταξινόμησης</i>	<i>Κλίμακα/Τύποι</i>
Κλινική εικόνα	Glasgow Coma Scale (GCS)
Μηχανισμό της κάκωσης	Ανοικτές και Κλειστές ΚΕΚ
Παθοφυσιολογία της βλάβης	Πρωτοπαθής και Δευτεροπαθής
Τύπος της βλάβης	Υποσκληρίδιο/Επισκληρίδιο/Ενδοπαρεγχυματικά αιματώματα, θλάσεις, υπαραχνοειδής αιμορραγίες, αξονική βλάβη, κατάγματα

3. Κλίμακα της Γλασκώβης

Το 1974, οι Teasdale και Jennett πρότειναν μία μέθοδο για την ταχεία εκτίμηση του επιπέδου συνείδησης των ασθενών με ΚΕΚ, η οποία δημοσιεύθηκε στο ιατρικό περιοδικό *Lancet* [10]. Η μέθοδος αυτή ονομάστηκε Κλίμακα Γλασκώβης ή Glasgow Coma Scale (GCS) και παραμένει μέχρι σήμερα η πιο ευρέως διαδεδομένη μέθοδος αξιολόγησης του επιπέδου συνείδησης σε ασθενείς με ΚΕΚ. Η GCS είναι μία αριθμητική κλίμακα από 3 έως 15, με βάση την οποία οι ασθενείς αξιολογούνται ανάλογα με την ικανότητά τους να πραγματοποιούν οφθαλμικές κινήσεις, να μιλούν και να κινούν μέλη του σώματός τους. Σύμφωνα με την GCS, οι ΚΕΚ ταξινομούνται

σε ελαφριάς (13–15), μέτριας (9–12) και σοβαρής (3–8) βαρύτητας. Αναλυτικά, η Κλίμακα Γλασκώβης παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.

Αν και η μέθοδος αρχικά περιγράφηκε για τις ΚΕΚ, σήμερα χρησιμοποιείται ευρύτερα στην ιατρική για την εκτίμηση του επιπέδου συνείδησης σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις (αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, δηλητηριάσεις, σήψη κ.ά.). Από τις τρεις παραμέτρους της GCS, η κινητική απάντηση φαίνεται να έχει τη μεγαλύτερη σημασία για την κατάσταση και την πρόγνωση των ασθενών, με χαμηλότερη κινητική απάντηση να σχετίζεται με δυσμενέστερη πρόγνωση.

Ανάμεσα στα πλεονεκτήματα της GCS είναι η συσχέτισή της με την πρόγνωση των ασθενών, η ευκολία αναπαραγωγής της (reproducibility) στην κλινική πράξη, καθώς και η απλότητα της, που επιτρέπει τη χρήση της από ένα φάσμα επαγγελματιών υγείας και όχι μόνο από γιατρούς. Το κυριότερο μειονέκτημά της είναι ότι δεν είναι πάντοτε δυνατή η εκτίμηση όλων των παραμέτρων σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών. Για παράδειγμα, η λεκτική απάντηση δεν μπορεί να αξιολογηθεί σε ασθενείς με αφασία ή τραχειοστομία. Ένα επιπλέον μειονέκτημα είναι ότι η GCS είναι μη γραμμική και οι παράμετροί της δεν αποτιμώνται ανάλογα με τον βαθμό βαρύτητας τους. Ενδεικτικά, ενώ η κινητική απάντηση είναι σημαντικότερη από τη λεκτική ή το άνοιγμα των οφθαλμών, μία πτώση δύο βαθμών σε οποιαδήποτε κατηγορία έχει το ίδιο βάρος στο συνολικό σκορ [11]. Παρά τα μειονεκτήματά της, η GCS παραμένει μέχρι σήμερα το βασικότερο και σημαντικότερο σύστημα ταξινόμησης των ΚΕΚ στην κλινική πράξη.

Πίνακας 3. Κλίμακα Κώματος Γλασκώβης

<i>Παράμετρος</i>	<i>Βαθμολογία</i>	<i>Περιγραφή</i>
Άνοιγμα Οφθαλμών (E)	4	Αυτόματα
	3	Στην ομιλία
	2	Στον πόνο
	1	Καμία αντίδραση
Λεκτική Απόκριση (V)	5	Προσανατολισμένος, κατάλληλη συνομιλία
	4	Συγχυτικός, αποπροσανατολισμένος
	3	Ακατάλληλες λέξεις
	2	Ακατανόητοι ήχοι
	1	Καμία λεκτική απόκριση
Κινητική Απόκριση (M)	6	Εκτελεί εντολές
	5	Εντοπίζει τον πόνο
	4	Απόσυρση από τον πόνο
	3	Ανώμαλη κάμψη
	2	Ανώμαλη έκταση
	1	Καμία κινητική απόκριση

Οι περισσότερες ΚΕΚ, περίπου το 90%, είναι ήπιας βαρύτητας (GCS 13–15) και σχετίζονται με ήπια κλινικά συμπτώματα, όπως ναυτία, έμετος και κεφαλαλγία, ή με εντονότερα συμπτώματα διάσεισης, όπως απώλεια συνείδησης και περιτραυματική αμνησία, ενώ συνήθως δεν απαιτούν χειρουργική παρέμβαση. Αντίθετα, οι ΚΕΚ μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας συνδέονται με κακώσεις υψηλής δυναμικής, που προκαλούν έκπτωση του επιπέδου συνείδησης και ενδέχεται να απαιτούν διασωλήνωση, εισαγωγή στη ΜΕΘ ή νευροχειρουργική παρέμβαση, ενώ συνήθως συνοδεύονται από δυσμενέστερη πρόγνωση [12].

4. Τύποι Κρανιοεγκεφαλικών Κακώσεων

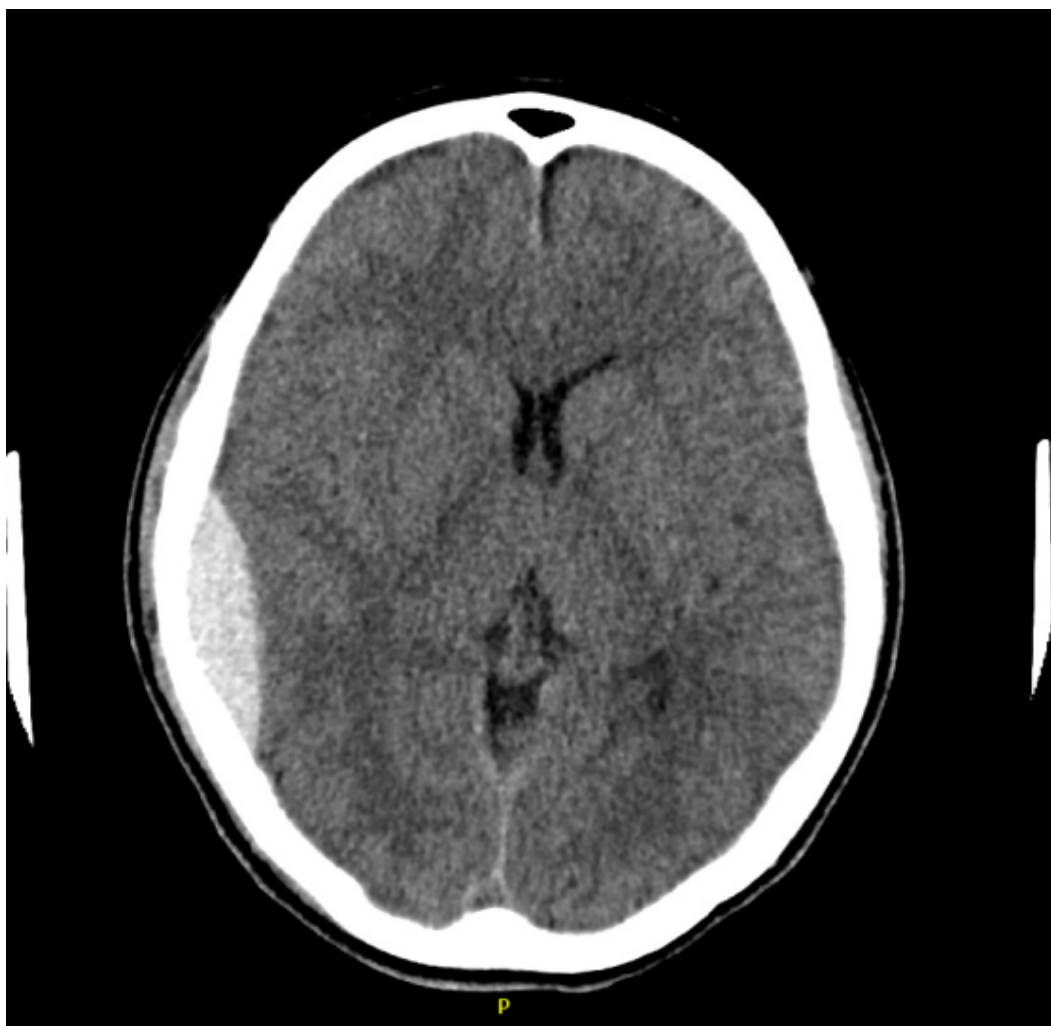
Οι ΚΕΚ ανάλογα με την μορφολογία και τα απεικονιστικά ευρήματα ταξινομούνται σε (Πίνακας 4):

1) Επισκληρίδιο αιμάτωμα

Αποτελεί περίπου το 1–5% των ΚΕΚ. Πρόκειται για αιμορραγία μεταξύ του περιostείου του κρανίου και της σκληράς μήνιγγας, η οποία συνήθως προκαλείται από ρήξη της μέσης μηνιγγικής αρτηρίας και συνοδεύεται από κατάγματα της λεπιδοειδούς μοίρας του κροταφικού οστού. Χαρακτηριστικό απεικονιστικό εύρημα είναι η συλλογή αίματος με μορφή αμφίκυρτου φακού σε ΑΤ εγκεφάλου, η οποία αφορίζεται από τις κρανιακές ραφές (Εικόνα 1) [13]. Αποτελεί απειλητική για τη ζωή κάκωση και μία από τις κυριότερες αιτίες θανάτου σε πολυτραυματίες κατά τα πρώτα λεπτά μετά την κάκωση (σε ασθενείς που δεν επιβιώνουν μέχρι την άφιξη στο νοσοκομείο).

Το επισκληρίδιο αιμάτωμα σχετίζεται με το «φωτεινό διάλειμμα» [13,14,15]. Το φωτεινό διάλειμμα χαρακτηρίζεται από αρχική σύντομη απώλεια συνείδησης, ακολουθούμενη από ανάκτηση, και στη συνέχεια, μετά από λίγα λεπτά ή ώρες, νέα έκπτωση του επιπέδου συνείδησης λόγω αύξησης του όγκου του αιματώματος, με τον ασθενή να καθίσταται κωματώδης. Παρόλα αυτά, ασθενείς με μικρότερα επισκληρίδια αιματώματα μπορεί να παρουσιάζουν ήπια συμπτώματα και να αντιμετωπίζονται συντηρητικά.

Χειρουργική αντιμετώπιση με κρανιοτομία ή κρανιεκτομία και εκκένωση του αιματώματος απαιτείται συνήθως όταν το αιμάτωμα υπερβαίνει το 1,5 cm ή τα 30 cm³, όταν προκαλεί μετατόπιση των δομών της μέσης γραμμής μεγαλύτερη από 5 mm ή όταν παρατηρείται προοδευτική μείωση του επιπέδου συνείδησης (GCS < 8 ή πτώση μεγαλύτερη από 2 μονάδες στην Κλίμακα Γλασκώβης) [13,14].



Εικόνα 1. Αξονική τομογραφία εγκεφάλου ασθενούς με επισκληρίδιο αιμάτωμα (ΔΕ).

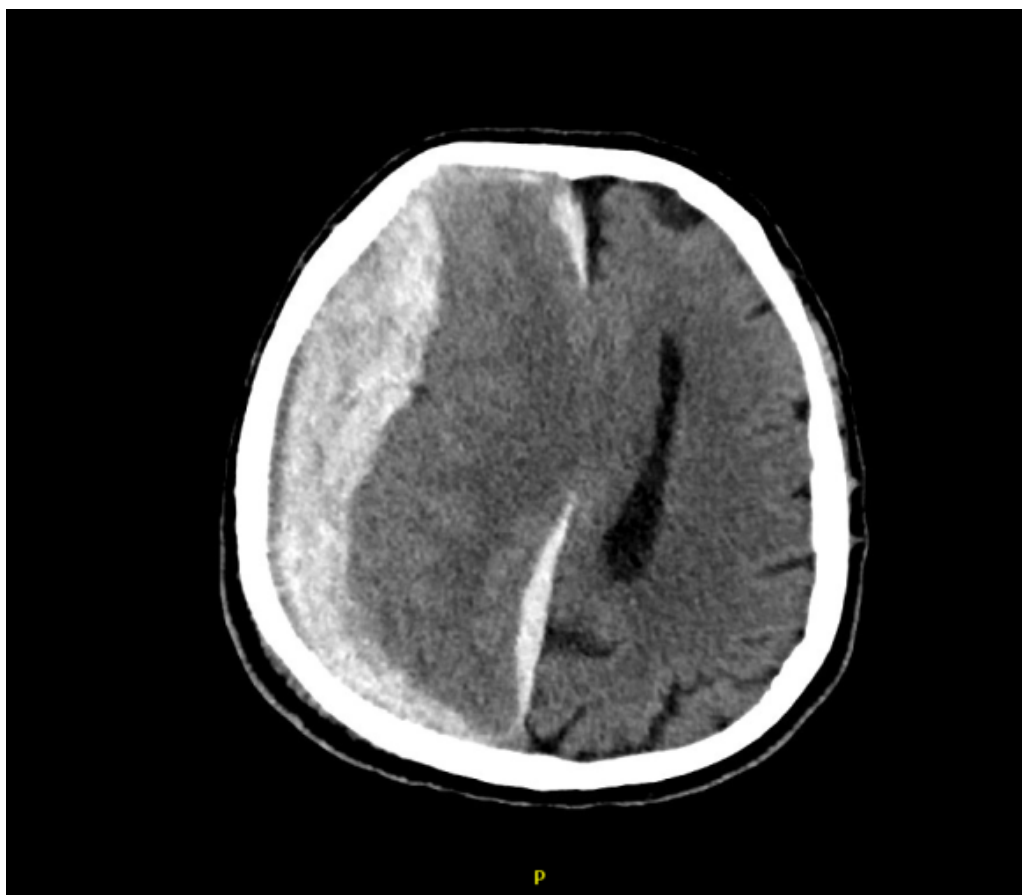
2) Υποσκληρίδιο αιμάτωμα

Το υποσκληρίδιο αιμάτωμα χαρακτηρίζεται από την παρουσία αίματος στον υποσκληρίδιο χώρο και συνήθως προκαλείται από ρήξη γεφυρικής φλέβας [16]. Αποτελεί περίπου το 10–30% των ΚΕΚ με ενδοκράνιο τραυματισμό. Οι κλινικές εκδηλώσεις εξαρτώνται από την έκταση και τον όγκο του αιματώματος και μπορεί να κυμαίνονται από ήπια συμπτώματα (π.χ. κεφαλαλγία) έως κωματώδη κατάσταση. Σε αντίθεση με τα επισκληρίδια αιματώματα, που εμφανίζονται συχνότερα σε νεότερους

ασθενείς, τα υποσκληρίδια αιματώματα είναι πιο συχνά σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας με συνοδό ατροφία του εγκεφαλικού παρεγχύματος.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου για υποσκληρίδιο αιμάτωμα περιλαμβάνουν τη λήψη αντιπηκτικών ή αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, διαταραχές πηκτικότητας (π.χ. αιματολογικά νοσήματα), καθώς και τον αλκοολισμό [17]. Στην αξονική τομογραφία εγκεφάλου εμφανίζονται με ημισεληνοειδές σχήμα και δεν αφορίζονται από τις ραφές του κρανίου (Εικόνα 2).

Τα κριτήρια για χειρουργική αντιμετώπιση είναι παρόμοια με εκείνα του επισκληριδίου αιματώματος, με τη διαφορά ότι εδώ απαιτείται παρέμβαση σε μικρότερο μέγεθος αιματώματος, περίπου 1 cm [18]. Η πρόγνωση μπορεί να ποικίλλει: οι περισσότεροι ασθενείς με μικρά αιματώματα που αντιμετωπίζονται συντηρητικά έχουν καλή έκβαση, ενώ οι ασθενείς με μεγάλα αιματώματα που προκαλούν έκπτωση του επιπέδου συνείδησης και χρήζουν χειρουργικής αντιμετώπισης και νοσηλείας σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) εμφανίζουν συχνά υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα [16–18].



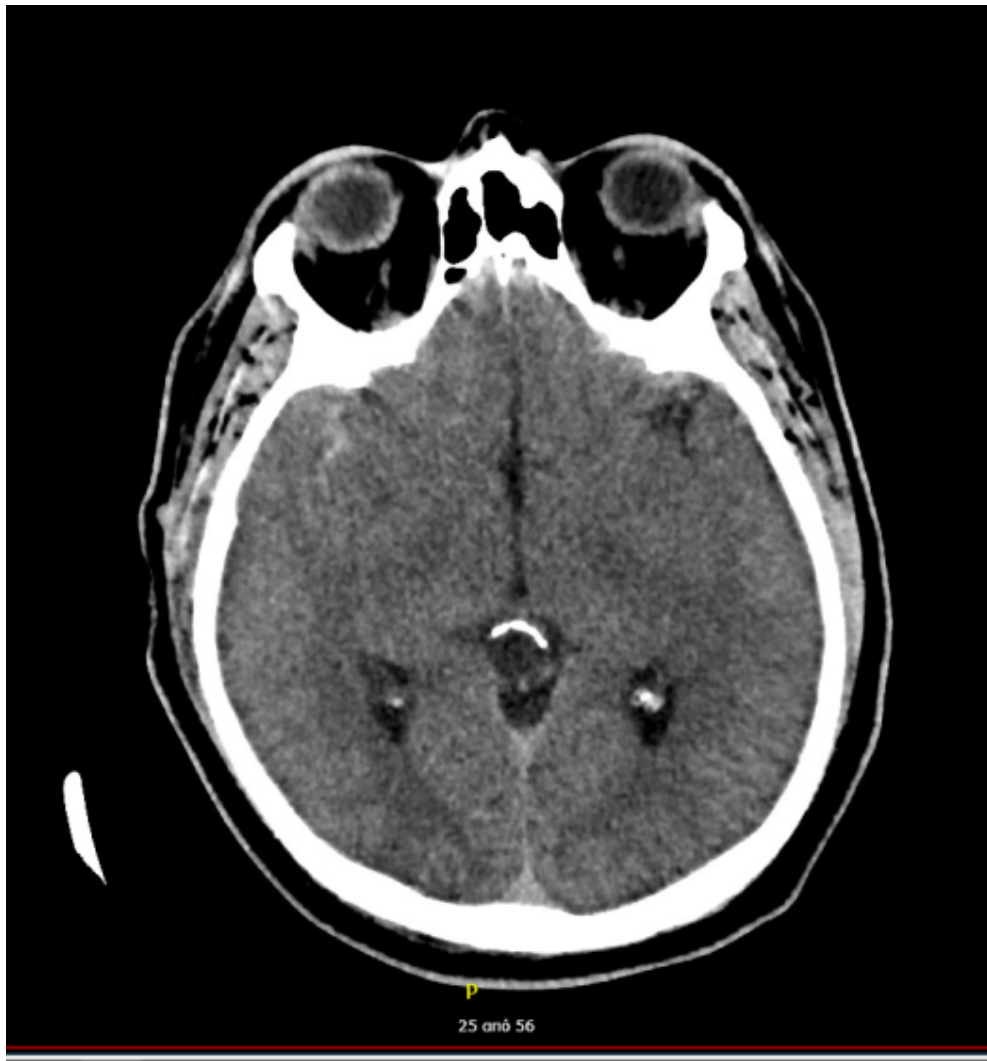
Εικόνα 2. Αξονική τομογραφία εγκεφάλου ασθενούς με ΚΕΚ και οξύ υποσκληρίδιο αιμάτωμα που προκαλεί μετατόπιση των δομών της μέσης γραμμής

3) Τραυματική υπαραχνοειδής αιμορραγία

Η τραυματική υπαραχνοειδής αιμορραγία αποτελεί συχνή κάκωση σε ασθενείς με ΚΕΚ (Εικόνα 3) και οφείλεται συνήθως σε ρήξη μικρών φλεβικών αγγείων του εγκεφαλικού φλοιού. Απαντάται περίπου στο 20–30% των περιπτώσεων ΚΕΚ και προκαλεί συνήθως ήπια κλινικά συμπτώματα, αν και συχνά συνυπάρχει με άλλες βαρύτερες κακώσεις [19].

Όσον αφορά την εντόπιση, η τραυματική υπαραχνοειδής αιμορραγία παρατηρείται κυρίως στις εγκεφαλικές αύλακες, σε αντίθεση με την ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία, η οποία εντοπίζεται στις βασικές δεξαμενές [20].

Η συνήθης αντιμετώπιση είναι συντηρητική, με απλή παρακολούθηση, εκτός εάν συνοδεύεται από άλλες σοβαρότερες κακώσεις ή είναι εκτεταμένη και προκαλεί αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να απαιτηθεί αποσυμπιεστική κρανιεκτομία για μείωση της ενδοκράνιας πίεσης [19,20].



Εικόνα 3. Αξονική τομογραφία ασθενούς με ΚΕΚ με παρουσία υπαραχνοειδούς αιμορραγίας στην αύλακα του Sylvian (ΔΕ).

4) Εγκεφαλικές θλάσεις

Οι εγκεφαλικές θλάσεις αποτελούν συχνό τύπο ΚΕΚ και χαρακτηρίζονται από εστιακό τραυματισμό του εγκεφαλικού παρεγχύματος με συνοδό περιοχικό οίδημα και αιμορραγία [21,22]. Όταν η αιμορραγία είναι εκτεταμένη, αναφέρονται ως αιμορραγικές θλάσεις. Ανάλογα με τον μηχανισμό πρόκλησής τους, μπορεί να οφείλονται σε άμεση πρόσκρουση (coup) ή να είναι εξ αντιτυπίας (contrecoup).

Οι εγκεφαλικές θλάσεις μπορεί να είναι μεμονωμένες ή πολλαπλές και παρουσιάζουν τάση αύξησης του μεγέθους τους τις πρώτες τρεις ημέρες μετά την κάκωση, λόγω εξέλιξης της αιμορραγίας και του οιδήματος [21–23]. Συχνότερα εντοπίζονται στους μετωπιαίους και κροταφικούς λοβούς, πιθανόν λόγω της εγγύτητάς τους με τις οστικές δομές της βάσης του κρανίου (Εικόνες 4,5).

Η κλινική εικόνα των ασθενών με εγκεφαλικές θλάσεις ποικίλλει ανάλογα με την εντόπιση και την έκταση της βλάβης. Στις περισσότερες περιπτώσεις, εστιακές θλάσεις χωρίς διαταραχή του επιπέδου συνείδησης μπορούν να αντιμετωπίζονται συντηρητικά. Αντίθετα, εκτεταμένες θλάσεις ή θλάσεις που αυξάνονται σε μέγεθος και προκαλούν διαταραχή του επιπέδου συνείδησης μπορεί να απαιτούν διασωλήνωση, αποιδηματική αγωγή και χειρουργική αντιμετώπιση [22–24].

Η χειρουργική θεραπεία περιλαμβάνει αποσυμπιεστική κρανιεκτομία με ή χωρίς αφαίρεση των θλαστικών εστιών για μείωση της ενδοκράνιας πίεσης. Η πρόγνωση των ασθενών διαφέρει· ωστόσο, οι ασθενείς με εκτεταμένες θλάσεις συνήθως χρειάζονται μακροχρόνια νοσηλεία και αποκατάσταση [24].



Εικόνα 4. Αξονική τομογραφία ασθενούς με ΚΕΚ και εστιακή θλάση (ΔΕ) βρεγματικά.



Εικόνα 5. Αξονική τομογραφία ασθενούς με ΚΕΚ και παρουσία θλάσεων μετωπιαία.

5) Τραυματικές αξονικές βλάβες / Διάχυτες αξονικές βλάβες

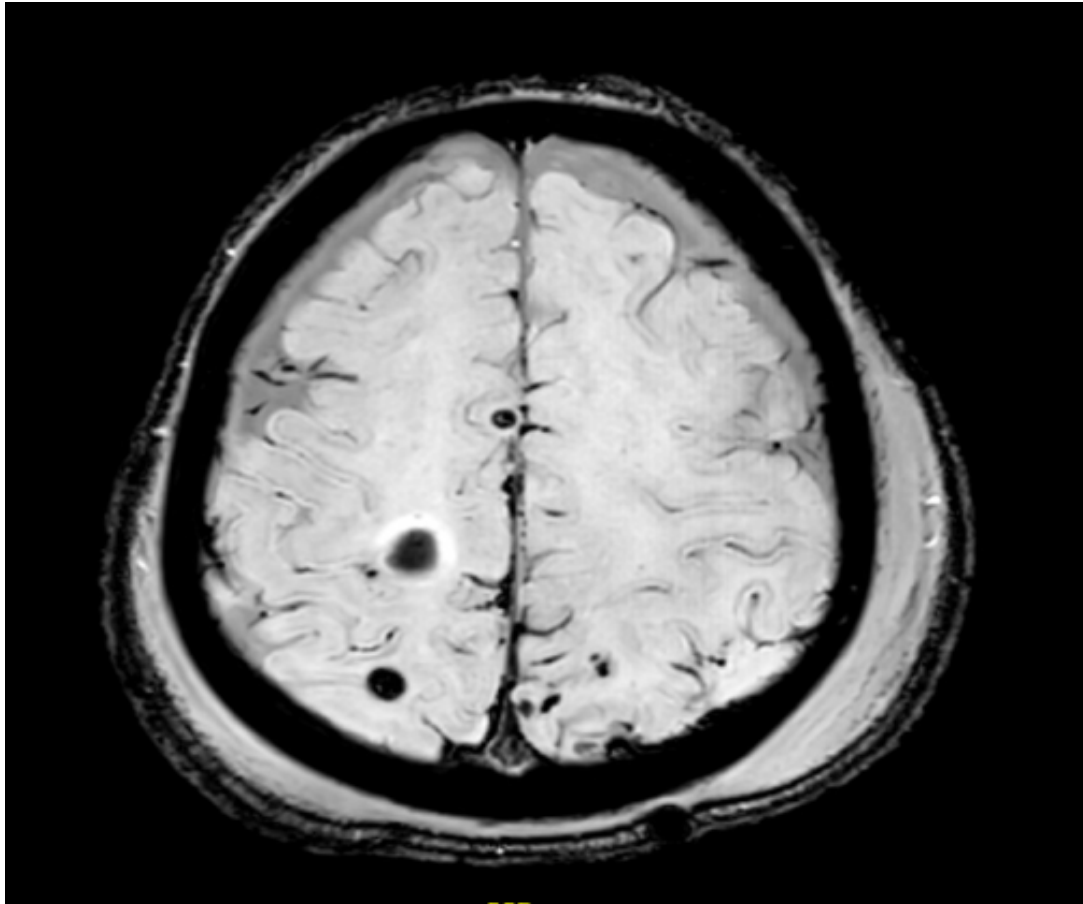
Οι τραυματικές αξονικές βλάβες, μαζί με τις διάχυτες αξονικές βλάβες (diffuse axonal injuries), αποτελούν μία από τις σοβαρότερες μορφές ΚΕΚ και συνήθως συνδέονται με μηχανισμούς τραύματος υψηλής δυναμικής, που περιλαμβάνουν στροφικές δυνάμεις ή δυνάμεις απότομης επιτάχυνσης και επιβράδυνσης [25]. Οι δυνάμεις αυτές οδηγούν σε συστροφή του νευράξονα γύρω από τον άξονά του και τελικά σε διάτμησή του από το σώμα του νευρώνα. Πρόκειται, συνεπώς, για βλάβες που εντοπίζονται στη λευκή ουσία του εγκεφάλου, στο μεσολόβιο ή στο εγκεφαλικό στέλεχος.

Εκτός από την πρωτογενή κάκωση, η διάτμηση του νευράξονα προκαλεί ένα βιοχημικό καταρράκτη που οδηγεί σε δευτερογενή βλάβη μόνιμης διάτμησης του νευράξονα. Ανάλογα με την έκτασή τους, οι αξονικές βλάβες ταξινομούνται σε τρεις κατηγορίες: τύπου 1, με εντόπιση στην υποφλοιώδη λευκή ουσία· τύπου 2, με συμμετοχή του μεσολόβιου· και τύπου 3, με συμμετοχή του εγκεφαλικού στελέχους [26].

Στην αξονική τομογραφία εγκεφάλου, οι αξονικές βλάβες συνήθως δεν απεικονίζονται, εκτός εάν συνυπάρχει μικρή αιμορραγία στην περιοχή της διάτμησης, οπότε εμφανίζονται ως διάχυτες στικτές αιμορραγικές βλάβες. Ωστόσο, οι περισσότερες αξονικές βλάβες δεν αναδεικνύονται στην αξονική τομογραφία και για την απεικόνισή τους απαιτούνται ειδικές ακολουθίες μαγνητικής τομογραφίας, όπως Gradient Recalled Echo-T2* και Susceptibility Weighted Imaging (SWI) (Εικόνα 6) [25–27].

Οι ασθενείς με διάχυτη αξονική βλάβη εμφανίζουν συνήθως βαριά κλινική εικόνα με έκπτωση του επιπέδου συνείδησης. Εκτός αν συνυπάρχει άλλη κάκωση που απαιτεί χειρουργική αντιμετώπιση, η θεραπεία είναι συντηρητική. Οι περισσότεροι

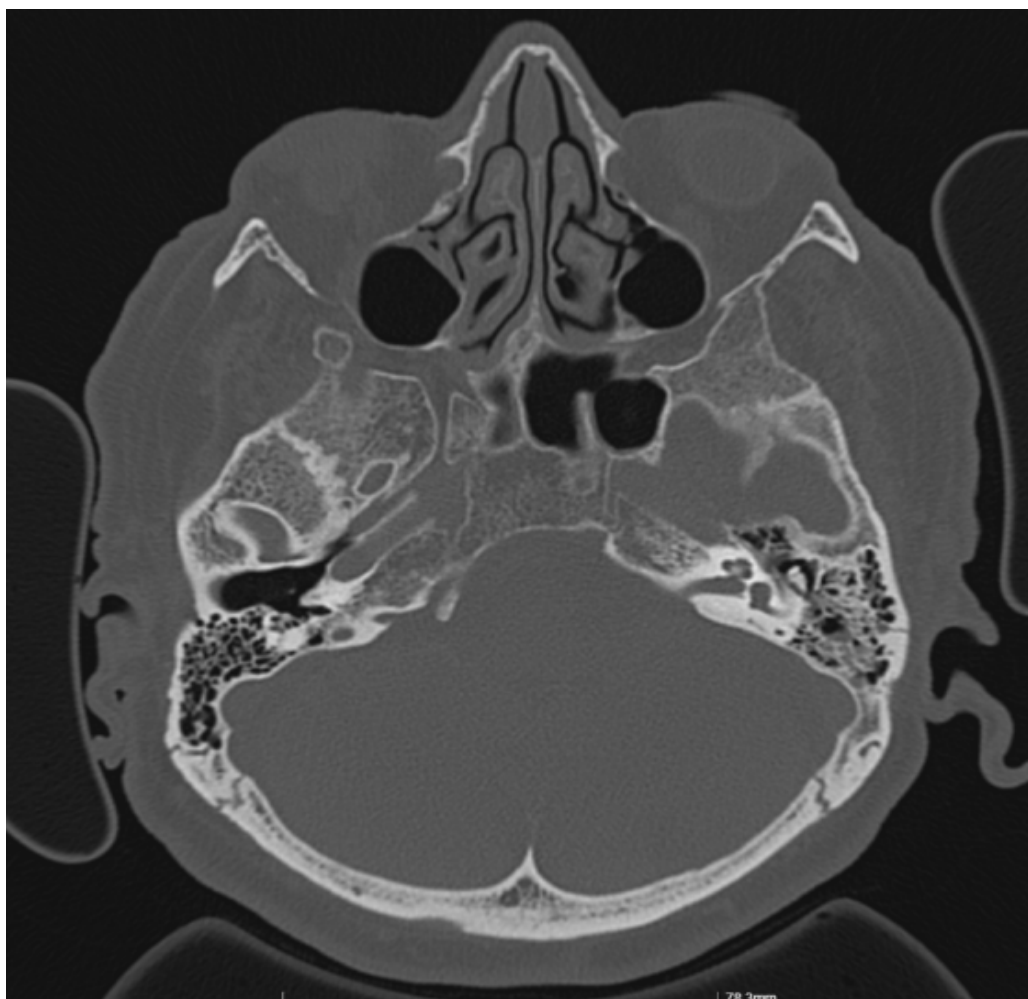
ασθενείς παρουσιάζουν μέτρια και σοβαρά νευρολογικά ελλείμματα και χρήζουν μακροχρόνιας αποκατάστασης [27].



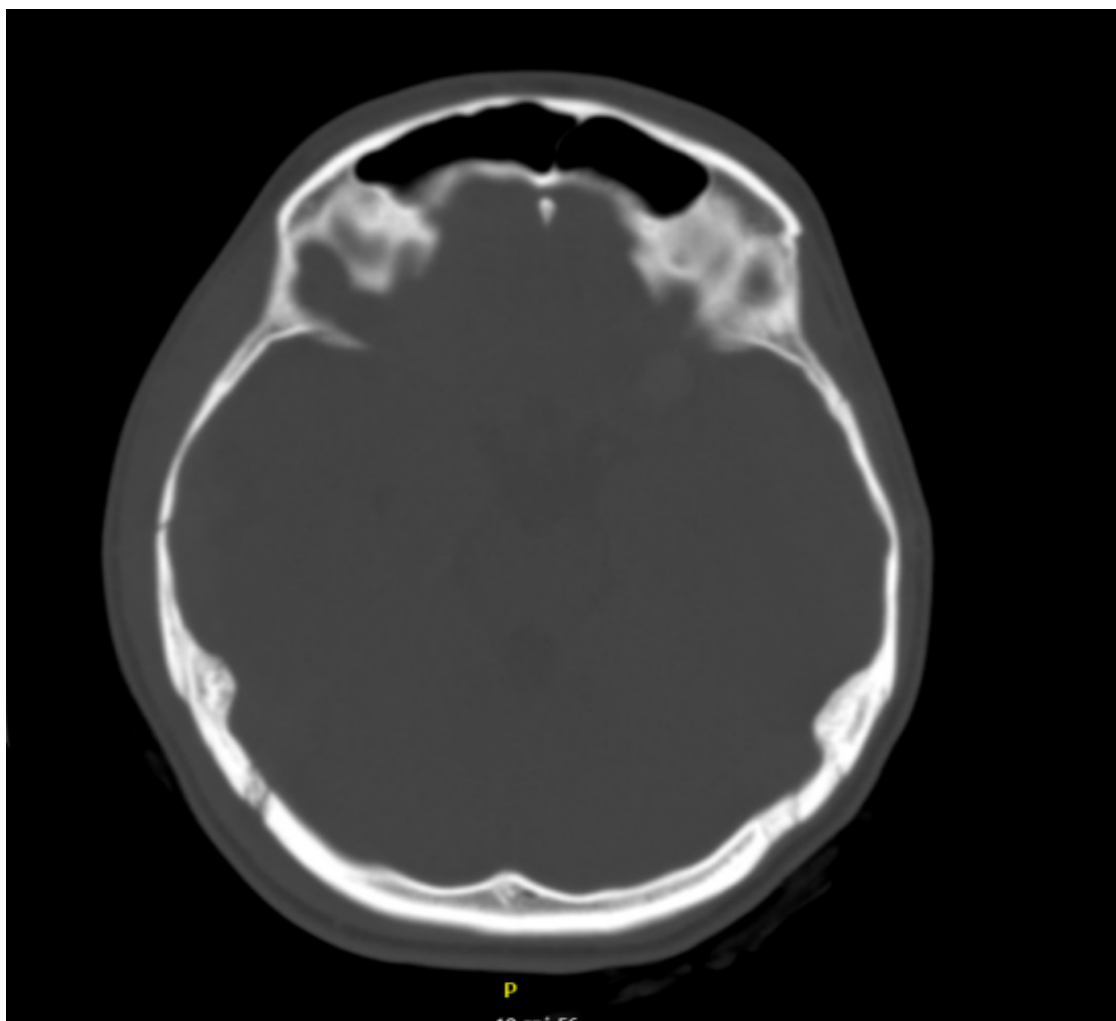
Εικόνα 6. Μαγνητική τομογραφία, ακολουθίας susceptibility weighted images (SWI), ασθενούς με ΚΕΚ και παρουσία αλλοιώσεων μεταξύ φαιάς και λευκής ουσίας συμβατές με τραυματική αξονική βλάβη.

6) Κατάγματα εγκεφαλικού κρανίου

Τα κατάγματα του εγκεφαλικού κρανίου κατηγοριοποιούνται ανάλογα με τη μορφολογία τους, την ανατομική τους θέση και το αν υπάρχει επικοινωνία με το εξωτερικό περιβάλλον (Εικόνες 7,8) [28]. Ανάλογα με τη μορφολογία τους, διακρίνονται σε γραμμικά, στα οποία δεν υπάρχει μετατόπιση των οστικών δομών, σε εμπιεστικά με μετατόπιση των οστικών δομών προς το εγκεφαλικό παρέγχυμα, καθώς και σε συντριπτικά κατάγματα με διάσπαση του οστού σε πολλαπλά οστικά τεμάχια. Ανάλογα με την εντόπισή τους, διακρίνονται σε κατάγματα κυρτότητας και σε κατάγματα βάσης κρανίου. Ιδιαίτερη σημασία πρέπει να δοθεί και στα κατάγματα του λιθοειδούς οστού, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν περιφερική πάρεση του προσωπικού νεύρου, το οποίο διέρχεται από το κανάλι του προσωπικού νεύρου που αποτελεί τμήμα του λιθοειδούς οστού (Εικόνα 7). Τέλος, τα κατάγματα του κρανίου κατηγοριοποιούνται, ανάλογα με το αν υπάρχει επικοινωνία με το εξωτερικό περιβάλλον, σε ανοικτού και κλειστού τύπου [28,29].



Εικόνα 7. Αξονική τομογραφία εγκεφάλου ασθενούς με κάταγμα λιθοειδούς οστού (AP) και κατάληψη μαστοειδών κυψελίδων.



Εικόνα 8. Ασθενής με ΚΕΚ και παρουσία καταγματικής γραμμής (ΔΕ) στο κροταφικό οστό.

Πίνακας 4. Τύποι Κρανιοεγκεφαλικών Κακώσεων και απεικονιστικά ευρήματα

Τύπος Κάκωσης	Περιγραφή	Απεικονιστικά Ευρήματα
Επισκληρίδιο αιμάτωμα	Αιμορραγία μεταξύ κρανίου και σκληράς μήνιγγας. Συνήθως από ρήξη μέσης μηνιγγικής αρτηρίας.	Δίκην αμφίκυρτου φακού συλλογή, αφορίζεται από τις ραφές του κρανίου.
Υποσκληρίδιο αιμάτωμα	Αιμορραγία μεταξύ σκληράς και αραχνοειδούς μήνιγγας. Συχνά από ρήξη γεφυρικών φλεβών.	Ημισεληνοειδές αιμάτωμα, διασχίζει ραφές.
Υπαραχνοειδής αιμορραγία	Αιμορραγία στον υπαραχνοειδή χώρο.	Αιμορραγία σε υπαραχνοειδής χώρους και στις βασικές δεξαμενές.
Εγκεφαλικές θλάσεις	Εστιακή βλάβη νευρικού ιστού, συχνά με παρουσία μικρής αιμορραγίας.	Εστιακές υπέρπυκνες βλάβες του εγκεφαλικού παρεγχύματος
Διάχυτη/Τραυματική αξονική βλάβη	Διάχυτη βλάβη λευκής ουσίας λόγω δυνάμεων επιτάχυνσης/επιβράδυνσης.	Μικρές αιμορραγικές εστίες στην λευκή ουσία, μεσολόβιο, και στο εγκεφαλικό στέλεχος. Καλύτερη απεικόνιση σε MRI
Κατάγματα κρανίου	Ρωγμώδες / Γραμμικό.	Γραμμικά/Εμπιέσματα/Συνθλιπτικά.
Διεισδυτικό τραύμα	Αντικείμενο ή βλήμα που διαπερνά τον κρανίο και τον εγκέφαλο.	Ανοικτές βλάβες, ξένα σώματα, πνευμεγέφαλος.

5. Αλγόριθμοι κλινικής απόφασης (Clinical decision rules) στις ήπιες ΚΕΚ

Εξαιτίας της υψηλής συχνότητας των ήπιων ΚΕΚ στα τμήματα επειγόντων περιστατικών, προέκυψε η ανάγκη ανάπτυξης ειδικών πρωτοκόλλων και αλγορίθμων για την κατάλληλη αντιμετώπισή τους, όσον αφορά την παρακολούθηση, την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο και την ανάγκη διενέργειας αξονικής τομογραφίας εγκεφάλου [12]. Αν και η αξονική τομογραφία εγκεφάλου έχει απόλυτη ένδειξη σε ασθενείς με μέτριες ή σοβαρές ΚΕΚ, η εφαρμογή της σε ασθενείς με ήπιες ΚΕΚ μπορεί

να αποτελεί πρόκληση λόγω της σχέσης ρίσκου–οφέλους, καθώς μόνο ένα μικρό ποσοστό των ασθενών με ΚΕΚ παρουσιάζει ενδοκράνιο τραυματισμό, ενώ παράλληλα η εξέταση συνοδεύεται από υψηλή δόση ιονίζουσας ακτινοβολίας. Το τελευταίο είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε παιδιά και νέους ενήλικες, λόγω της συσχέτισής του με την εμφάνιση νεοπλασματικών νοσημάτων.

Μέχρι σήμερα έχουν αναπτυχθεί διάφοροι κλινικοί αλγόριθμοι, τόσο για ενήλικες όσο και για παιδιά. Το πρωτόκολλο του Advanced Trauma Life Support (ATLS) χρησιμοποιεί τα κριτήρια του Canadian Head CT Rule για ενήλικες (Πίνακας 5) [30] και το PECARN για παιδιά. Άλλοι αλγόριθμοι που εφαρμόζονται σε παιδιατρικές ΚΕΚ παρουσιάζονται μαζί με την ευαισθησία και την ειδικότητά τους στον Πίνακα 6 [31].

Πίνακας 5. Canadian CT Head rule

<i>Κατηγορία Κινδύνου</i>	<i>Κριτήρια</i>	<i>Σχόλια</i>
Κριτήρια Υψηλού Κινδύνου	GCS <15 μετά από 2 ώρες Ανοικτό ή καταβυθισμένο κατάγμα Σημεία κατάγματος βάσης κρανίου ≥2 επεισόδια εμέτου Ηλικία ≥65	Ένδειξη για άμεση αξονική τομογραφία (CT)
Κριτήρια Μεσαίου Κινδύνου	Αμνησία >30 λεπτών πριν το τραύμα Επικίνδυνος μηχανισμός κάκωσης (π.χ. πεζός παρασύρθηκε, πτώση >1 μέτρο ή >5 σκαλιά, σύγκρουση με όχημα χωρίς ζώνη ασφαλείας)	Εξαρτάται από κλινική κρίση – CT πιθανώς ενδείκνυται
Αποκλειστικά Κριτήρια Χρήσης	Ηλικία ≥16 ετών GCS 13–15 Απώλεια συνείδησης, αμνησία ή σύγχυση μετά το τραύμα	Ο κανόνας δεν εφαρμόζεται σε ασθενείς <16 ετών, λήψη αντιπηκτικών, ή/και ανοικτές κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις

**Πίνακας 6. Κλινικά κριτήρια για πραγματοποίηση AT εγκεφάλου σε παιδιατρικές
ΚΕΚ.**

Αλγόριθμος	Ηλικιακή Ομάδα	Βασικά Κριτήρια	Ευαισθησία	Ειδικότητα
PECARN	<2 ετών και ≥2 ετών (ξεχωριστά κριτήρια)	GCS 14–15, απώλεια συνείδησης, σοβαρός μηχανισμός, ψηλαφητό κατάγμα κρανίου (<2 ετών), έμετος, κεφαλαλγία, μεταβολή επιπέδου συνείδησης	>98%	49–60%
CATCH	0–16 ετών	GCS 13–15 με απώλεια συνείδησης, αμνησία, ευερεθιστότητα, υποψία ανοικτού κατάγματος, μεγάλο αιμάτωμα, επικίνδυνος μηχανισμός	~98%	~50%
CHALICE	0–16 ετών	Κάθε κάκωση κεφαλής με απώλεια συνείδησης, GCS ≤14, μετατραυματική κρίση, υποψία κακοποίησης, πολλαπλά επεισόδια εμέτου, επικίνδυνος μηχανισμός	>98%	~43%

6. Απεικόνιση στις ΚΕΚ

Η χρήση απεικονιστικών μεθόδων είναι απαραίτητη για την εκτίμηση και αντιμετώπιση ασθενών με ΚΕΚ. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου αποτελεί την εξέταση εκλογής για την αξιολόγηση αυτών των ασθενών, παρέχοντας σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την εντόπιση των βλαβών, το εγκεφαλικό οίδημα, τη μετατόπιση των δομών της μέσης γραμμής, καθώς και για την ύπαρξη οστικού κατάγματος ή πνευμοεγκεφάλου [30,32].

Τα κυριότερα πλεονεκτήματα της αξονικής τομογραφίας έναντι της μαγνητικής τομογραφίας σε ασθενείς με ΚΕΚ είναι η ευρεία διαθεσιμότητα του αξονικού τομογράφου και η ταχύτητα εκτέλεσης της εξέτασης, η οποία ολοκληρώνεται μέσα σε λίγα λεπτά, σε αντίθεση με τη μαγνητική τομογραφία που μπορεί να μην είναι άμεσα διαθέσιμη και η μέση διάρκειά της κυμαίνεται μεταξύ 30–45 λεπτών. Επιπλέον, η αξονική τομογραφία εγκεφάλου απεικονίζει καλύτερα τα οξέα αιμορραγικά στοιχεία και δεν απαιτεί σιδηρομαγνητική συμβατότητα. Ωστόσο, η χρήση της συνοδεύεται από υψηλή δόση ιονίζουσας ακτινοβολίας, γεγονός που την καθιστά λιγότερο κατάλληλη για παιδιά και νέους ενήλικες, καθώς έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νεοπλασιών στο μέλλον [12,32].

Η απλή ακτινογραφία κρανίου είναι μία άμεσα και ευρέως διαθέσιμη εξέταση για την ανάδειξη καταγμάτων σε ασθενείς με ΚΕΚ [32]. Ωστόσο, δεν μπορεί να αναδείξει ενδοκράνιους τραυματισμούς, ενώ η χρησιμότητά της περιορίζεται στον εντοπισμό καταγματικών γραμμών ή εμπίεσμάτων στον κρανιακό θόλο. Η ευαισθησία της στην ανίχνευση καταγμάτων του κρανιακού θόλου είναι χαμηλή (περίπου 20–40%) και συνεπώς δεν μπορεί να αποκλείσει την παρουσία κατάγματος. Σήμερα, η απλή ακτινογραφία κρανίου δεν αποτελεί μέθοδο εκτίμησης ασθενών με ΚΕΚ, σύμφωνα με

τους ισχύοντες κλινικούς αλγορίθμους [32,33]. Η σημασία της περιορίζεται στην ανάδειξη ξένων σωμάτων, γεγονός που μπορεί να φανεί χρήσιμο σε βαλλιστικές μελέτες, καθώς και στην αναγνώριση παλαιών καταγμάτων σε παιδιά, συμβατών με πιθανή κακοποίηση [34].

7. Προγνωστικά συστήματα έκβασης ασθενών με ΚΕΚ

Προγνωστικά σκορ βασισμένα στα απεικονιστικά ευρήματα της αξονικής τομογραφίας σε ασθενείς με ΚΕΚ

Μέχρι σήμερα υπάρχουν δύο κύρια προγνωστικά συστήματα των ασθενών με ΚΕΚ με βάση τα απεικονιστικά τους ευρήματα. Το πρώτο, και παλαιότερο, είναι η ταξινόμηση Marshall [35], δημοσιευμένη το 1992, η οποία περιγράφει 6 διαφορετικές κατηγορίες βαρύτητας ΚΕΚ με βάση:

- 1) Δομικές ανωμαλίες
- 2) Απεικονιστικά ευρήματα που να υποδηλώνουν αυξημένη ενδοκράνια πίεση, όπως:
 - i) Μετατόπιση μέσης γραμμής πάνω από 5mm
 - ii) Συμπίεση των βασικών δεξαμενών
- 3) Παρουσία ή απουσία χωροκατακτητικών ευρημάτων
- 4) Πιθανότητα χειρουργικής παρέμβασης.

Αναλυτικά η ταξινόμηση Marshall περιγράφεται στον **Πίνακα 7**.

Πίνακας 7. Ταξινόμηση των ΚΕΚ με βάση την κλίμακα Marshall και συσχέτιση με την θνητότητα.

Κατηγορία	Ευρήματα	Θνητότητα (%)
I	Χωρίς ορατή παθολογία	0–5%
II	Εστιακές αλλοιώσεις <25 ml, χωρίς παρεκτόπιση ή συμπίεση βασικών δεξαμενών	5–10%
III	Συμπίεση ή εξαφάνιση βασικών δεξαμενών, χωρίς μετατόπιση μέσης γραμμής	15–25%
IV	Παρεκτόπιση μέσης γραμμής >5 mm, βασικές δεξαμενές ανοιχτές ή συμπιεσμένες	30–50%
V	Μάζα >25 ml, αφαιρεθείσα χειρουργικά	15–30%
VI	Μάζα >25 ml, μη αφαιρεθείσα	30–80%

Ένα εναλλακτικό σκορ για την πρόγνωση των ασθενών με μέτρια και βαριά ΚΕΚ είναι το Rotterdam score [36], το οποίο δημοσιεύτηκε το 2006, και αποτελεί ουσιαστικά μια τροποποίηση του Marshall score, και έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία σε σχέση με το τελευταίο. Οι παράμετροι του Rotterdam score είναι :

1) Συμπίεση ή όχι των βασικών δεξαμενών

- I. Φυσιολογικές = 0 μονάδες
- II. Συμπιεσμένες = 1 μονάδα
- III. Εξάλειψη = 2 μονάδες

2) Παρεκτόπιση μέσης γραμμής

- I. 0-5 mm = 0 μονάδες
- II. > 5mm = 1 μονάδα

3) Παρουσία επισκληρίδιου αιματώματος

- I. Απουσία = 1 μονάδες
- II. Παρουσία = 0 μονάδες

4) Παρουσία ενδοκοιλιακής ή υπαραχνοειδούς αιμορραγίας.

I. Απουσία = 0 μονάδες

II. Παρουσία = 1 μονάδα

Η κάθε παράμετρος μπορεί να λάβει από 0 έως 1 μονάδες, εκτός από την πρώτη παράμετρο, που μπορεί να λάβει 2. Το άθροισμα των μονάδων από τις τέσσερις παραμέτρους αντιστοιχεί σύν μία ακόμα μονάδα που δίνεται ανεξάρτητα αντιστοιχούν σε μία συγκεκριμένη θνητότητα. Αναλυτικά η θνητότητα που αντιστοιχεί σε κάθε Rotterdam score παρουσιάζεται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8. Εκτιμώμενη θνητότητα που αντιστοιχεί σε κάθε Rotterdam score

<i>Rotterdam Score</i>	<i>Εκτιμώμενη Θνητότητα (%)</i>
1	0–5%
2	7–10%
3	15–20%
4	35–45%
5	60–75%
6	>60%

Προγνωστικά συστήματα κλινικής έκβασης βασισμένα σε κλινικά, εργαστηριακά, και απεικονιστικά ευρήματα

Παρά την χρησιμότητα των Marshall και Rotterdam score στην ταχεία εκτίμηση των ασθενών με ΚΕΚ, η προγνωστική τους αξία είναι σχετικά περιορισμένη λόγω του ότι δεν βασίζονται σε άλλες κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους που έχουν προγνωστικό χαρακτήρα (π.χ. επίπεδο συνείδησης, κορική κατάσταση) και επιπλέον υπολογίζουν την θνησιμότητα, και όχι την λειτουργική κατάσταση του ασθενούς μετά την κάκωση. Σήμερα υπάρχουν τέσσερα συστήματα για την

ταξινόμηση της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών με ΚΕΚ. Αυτά είναι το Glasgow Outcome Scale (GOS), το οποίο είναι το αρχικό μοντέλο που δημιουργήθηκε, το Extended Glasgow Outcome Scale (GOS-E), το Rancho Los Amigos Levels of Cognitive Functioning Scale (RLA-LOCF), και το Modified Rankin Scale (mRS) που χρησιμοποιείται σε ασθενείς με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Το GOS είναι αυτό που χρησιμοποιείται ευρέως και χρησιμοποιείται επίσης από τα προγνωστικά συστήματα CRASH και Impact που θα αναφερθούν παρακάτω. Το GOS είναι ένα απλουστευμένο σύστημα στο οποίο οι παράμετροι είναι η αλληλεπίδραση του ασθενούς με το περιβάλλον και η ικανότητα επιστροφής του ασθενούς στην προ της κάκωσης κατάσταση. Το μοντέλο είναι αριθμητικό από το 1 μέχρι το 5, και περιγράφεται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9. Περιγραφή της κλίμακας GOS

Βαθμίδα GOS	Περιγραφή
1. Θάνατος	Ο ασθενής απεβίωσε λόγω της κάκωσης ή των επιπλοκών της.
2. Φυτική Κατάσταση	Ο ασθενής επιβιώνει αλλά χωρίς επίγνωση του περιβάλλοντος ή δυνατότητα αλληλεπίδρασης.
3. Σοβαρή Αναπηρία	Ο ασθενής είναι εξαρτώμενος από άλλους για βασικές καθημερινές ανάγκες.
4. Μέτρια Αναπηρία	Ο ασθενής είναι ανεξάρτητος αλλά με κάποιους περιορισμούς στις δραστηριότητες.
5. Καλή Ανάρρωση	Ο ασθενής επέστρεψε στις συνήθεις δραστηριότητες με μικρή ή καθόλου ανεπάρκεια.

Για την εκτίμηση της πρόγνωσης της νευρολογικής κατάστασης των ασθενών με ΚΕΚ, έχουν διεξαχθεί δύο μεγάλες πολυκεντρικές διεθνείς μελέτες, η International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in TBI (IMPACT) [41] και η Corticosteroid Randomisation After Significant Head Injury (CRASH) [42].

Μελέτη IMPACT

Η μελέτη IMPACT (2008) [41] βασίστηκε σε δεδομένα σε περισσότερους από 8000 ασθενείς με ΚΕΚ και ο σκοπός της ήταν η πρόβλεψη της 6μηνιας έκβασης των ασθενών με ΚΕΚ με βάση την κλίμακα GOS. Το μοντέλο του IMPACT χρησιμοποιεί 3 διαφορετικές παραμέτρους:

1) Βασικούς Κλινικούς (Core):

- I. Ηλικία
- II. Κινητική ανταπόκριση
- III. Φωτοκινητικό αντανακλαστικό

2) Απεικονιστικούς και επιπλέον κλινικούς (Extended):

- I. Υποξία
- II. Υπόταση
- III. Ταξινόμηση Marshall
- IV. Τραυματική υπαραχνοειδής αιμορραγία
- V. Επισκληρίδιο αιμάτωμα

3) Εργαστηριακοί παράμετροι

- I. Επίπεδα γλυκόζης στο αίμα
- II. Επίπεδα αιμοσφαιρίνης στο αίμα.

Ο αλγόριθμος πρόβλεψης είναι διαθέσιμος στον σύνδεσμο <http://www.tbi-impact.org/?p=impact/calc>. Το IMPACT σκορ έχει AUC περίπου 0.80, και έχει εξωτερική επικύρωση (external validation) από άλλες μελέτες με παρόμοια αποτελεσματικότητα [43,44]

Μελέτη CRASH

Η μελέτη CRASH [42] αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες μελέτες ασθενών με ΚΕΚ. Πρόκειται για μια πολυκεντρική “landmark” μελέτη με περίπου 10.000 ασθενείς και διεξήχθη από το Medical Research Council στο Ηνωμένο Βασίλειο. Αν και ο αρχικός σχεδιασμός της ήταν να ερευνήσει αν η χρήση κορτικοστεροειδών είναι ωφέλιμη σε ασθενείς με ΚΕΚ, η μεγάλη βάση δεδομένων επέτρεψε την δημιουργία ενός προγνωστικού μοντέλου. Το μοντέλο υπολογίζει την θνητότητα του ασθενούς σε 14 ημέρες μετά την κάκωση, καθώς και την μη ευνοϊκή για τον ασθενή έκβαση (GOS Score 1-3) στους 6 μήνες. Οι παράμετροι που χρησιμοποιεί το μοντέλο είναι :

1. Ηλικία
2. GCS
3. Φωτοκινητικό αντανακλαστικό
4. Μείζων έξω-κρανιακός τραυματισμός
5. Ευρήματα αξονικής τομογραφίας:
 - I. Πετεχειώδεις αιμορραγίες
 - II. Εξάλειψη βασικών δεξαμενών
 - III. Υπαραχνοειδής αιμορραγία
 - IV. Μετατόπιση μέσης γραμμής
 - V. Μη χειρουργήσιμο αιμάτωμα.
6. ΚΕΚ σε χώρα υψηλού έναντι μεσαίου-χαμηλού εισοδήματος.

Το σκορ μπορεί να υπολογιστεί στον σύνδεσμο:

<https://crash.lshtm.ac.uk/Risk%20calculator/index.html>. Παρόμοια με την IMPACT μελέτη η αποτελεσματικότητα στην ακρίβεια είναι παρόμοια, περίπου 0.8 AUC, ενώ η μελέτη έχει επικυρωθεί εξωτερικά από άλλες μελέτες [43,45].

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΚΑΚΩΣΕΙΣ

1. Βιοδείκτες

Σύμφωνα με τον ορισμό του National Institute of Health/ National Cancer Institute οι βιοδείκτες είναι βιολογικά μόρια που μπορεί να εντοπίζονται στο αίμα, σε βιολογικά υγρά, ή και σε ιστούς, και αποτελούν δείκτες μίας φυσιολογικής ή ανώμαλης διεργασίας, ή κάποιας νόσου [46]. Σύμφωνα με έναν ευρύτερο ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), βιοδείκτης μπορεί να είναι κάθε ουσία, δομή, ή οποία μπορεί να μετρηθεί στους οργανισμούς ή στα βιολογικά προϊόντα τους και μπορεί να επηρεάζει ή να προβλέψει την έκβαση μιας νόσου. Η μέτρηση μπορεί να αντιπροσωπεύει μια αλληλεπίδραση μεταξύ ενός βιολογικού συστήματος και ενός πιθανού κινδύνου ή παρέμβασης σε βιοχημικό, φυσιολογικό, κυτταρικό, ακόμα και μοριακό επίπεδο [47]. Συνεπώς, οι βιοδείκτες αποτελούν αντικειμενικά και ποσοτικοποιημένα χαρακτηριστικά βιολογικών διεργασιών και στην καθ' ημέρα κλινική πράξη και έρευνα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την διάγνωση, παρακολούθηση, σταδιοποίηση μίας νόσου, αλλά και για την εκτίμηση οποιασδήποτε θεραπευτικής παρέμβασης [48]. Γενικά, σαν βιοδείκτης μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιοδήποτε βιολογικό μόριο ή ουσία όπως πρωτεΐνες, υδατάνθρακες, ένζυμα, γονίδια, προϊόντα του κυτταρικού μεταβολισμού, συγκεντρώσεις φαρμάκων που μπορούν να χαρακτηρισθούν ποσοτικά και έχουν προγνωστική ισχύ [49]. Ένα ιδιαίτερο είδος βιοδεικτών αποτελούν οι απεικονιστικοί βιοδείκτες, δηλαδή δεδομένα που συλλέγονται από απεικονιστικές μεθόδους και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον χαρακτηρισμό μιας βιολογικής διεργασίας ή νόσου [47,48,49,50]. Σήμερα, οι βιοδείκτες έχουν ευρεία κλινική και ερευνητική εφαρμογή, ενώ η ανάπτυξη της μεταβολομικής και πρωτεωμικής επιστήμης επιτρέπει την ταυτόχρονη μελέτη χιλιάδων μορίων για την διερεύνηση του ρόλου τους ως πιθανούς βιοδείκτες μίας νόσου.

2. Χαρακτηριστικά βιοδεικτών

Για να μπορέσει ένας βιοδείκτης να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη πρέπει να έχει συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, εκ των οποίων τα βασικότερα είναι:

1. Αναπαραγωγιμότητα (Reproducibility) και επαναληψιμότητα (Repeatability):

Τα αποτελέσματα της μέτρησης θα πρέπει να είναι σταθερά μεταξύ των διαφορετικών εργαστηρίων και εξοπλισμών (Reproducibility), ενώ όταν η μελέτη επαναλαμβάνεται κάτω από τις ίδιες συνθήκες θα πρέπει να δίνει παρόμοια αποτελέσματα (Repeatability). Αδυναμία επαναληψιμότητας συσχετίζεται με τεχνικά σφάλματα, ενώ αδυναμία αναπαραγωγιμότητας συσχετίζεται με συστηματικά σφάλματα [51,52].

2. Ευαισθησία / Αρνητική προγνωστική αξία (ΑΠΑ): Για να μπορέσει να είναι

αποτελεσματικός ένας βιοδείκτης θα πρέπει να έχει την ικανότητα να ανιχνεύει τα άτομα που έχουν την νόσο, δηλαδή το ποσοστό των ατόμων με την νόσο/έκβαση που βρίσκονται θετικά στο τεστ μέτρησης. Η ευαισθησία υπολογίζεται ως το πηλίκο της διαίρεσης των ατόμων με ένα αληθώς θετικό αποτέλεσμα προς το άθροισμα των αληθώς θετικών και ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων. Ένα τεστ που έχει υψηλή ευαισθησία, έχει την ικανότητα να αποκλείσει ψευδώς αρνητικές διαγνώσεις. Για αυτό το λόγο η υψηλή ευαισθησία αποτελεί ίσως την πιο σημαντική παράμετρο για ένα τεστ, καθώς μπορεί να αποκλείσει το ενδεχόμενο μίας νόσου. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν τα D-Dimers για την ανίχνευση της πνευμονικής εμβολής, καθώς μια τιμή κάτω από 0.5 mg/dl μπορεί να αποκλείσει το ενδεχόμενο πνευμονικής εμβολής χωρίς να χρειάζεται να γίνει μία πιο εξειδικευμένη εξέταση (π.χ. αξονική τομογραφία πνευμονικών αγγείων). Η αρνητική προγνωστική αξία

είναι μια παράμετρος παρόμοια με την ευαισθησία, και υπολογίζεται ως το πηλίκο των αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων προς το άθροισμα των αληθώς αρνητικών και ψευδώς αρνητικών. Μια υψηλή αρνητική προγνωστική αξία συνδέεται με υψηλή αξιοπιστία του αρνητικού αποτελέσματος [53,54].

3. Ειδικότητα / Θετική προγνωστική αξία (ΘΠΑ): Η ειδικότητα ενός τεστ που χρησιμοποιεί έναν βιοδείκτη ορίζεται ως η ικανότητά του τεστ να ανιχνεύει σωστά τα άτομα που δεν έχουν την νόσο, δηλαδή τα αληθώς αρνητικά αποτελέσματα. Η ειδικότητα υπολογίζεται από το πηλίκο των αληθώς αρνητικών προς το άθροισμα των αληθώς αρνητικών και ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Ένα χαρακτηριστικό τεστ υψηλής ειδικότητας είναι το Western blot για την επιβεβαίωση λοίμωξης από τον HIV. Ένα θετικό τεστ επιβεβαιώνει την νόσο. Η Θετική προγνωστική αξία, είναι μια παράμετρος παρόμοια με την αποτελεσματικότητα και αναφέρεται στην αξιοπιστία των θετικών αποτελεσμάτων, δηλαδή την πιθανότητα κάποιο άτομο να είναι θετικό, όταν το τεστ είναι θετικό [53,54,55].
4. Κλινική Χρήση: Για να μπορέσει να χρησιμοποιηθεί ένα τεστ, θα πρέπει να παρέχει δεδομένα τα οποία μπορούν να αξιοποιηθούν για την πραγματοποίηση κάποιας πιθανής παρέμβασης [55,56].
5. Κόστος: Το κόστος ανίχνευσης του βιοδείκτη και η κατασκευή του διαγνωστικού τεστ θα πρέπει να έχει μια αποτελεσματική σχέση κόστους / οφέλους για να μπορέσει να χρησιμοποιηθεί ευρέως στον πληθυσμό [57] .

6. Διαθεσιμότητα: Ο βιοδείκτης θα πρέπει να είναι σχετικά εύκολα διαθέσιμος, και η δειγματοληψία να απαιτεί όσο το δυνατόν λιγότερες παρεμβατικές μεθόδους (π.χ. ένας βιοδείκτης που μετρίεται στο ολικό αίμα είναι πιο εύκολο να χρησιμοποιηθεί από έναν άλλον που συλλέγεται από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό [56].
7. Ταχύτητα ανάλυσης: Τεστ βιοδεικτών που η μέτρηση τους μπορεί να απαιτεί σημαντικό χρονικό διάστημα είναι δυσκολότερο να χρησιμοποιηθούν για νοσήματα που απαιτούν άμεση παρέμβαση. Χαρακτηριστικό παράδειγμα βιοδείκτη που να μπορεί να ανιχνευτεί άμεσα είναι τα επίπεδα τροπονίνης στο αίμα καθώς η συγκέντρωση της ανεβαίνει ταχύτητα στην οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου και ο χρόνος μέτρησης της στον αναλυτή είναι περίπου 30-40 λεπτά [58]. Εναλλακτικό παράδειγμα αποτελούν τα στικ μέτρησης σακχάρου στο τριχοειδικό αίμα, που δίνουν εκτίμηση της συγκέντρωσης σακχάρου μέσα σε 2-3 λεπτά.

3. Επικύρωση (Validation) των βιοδεικτών

Επικύρωση μίας στατιστικής δοκιμασίας είναι η διαδικασία κατά την οποία αξιολογείται η αποτελεσματικότητα του διαγνωστικού τεστ [59]. Εσωτερική επικύρωση ονομάζεται η διαδικασία κατά την οποία εκτιμάται η αποτελεσματικότητα ενός τεστ σε υπο-ομάδες του αρχικού πληθυσμού μελέτης, ενώ κατά την εξωτερική εκτιμάται η αποτελεσματικότητα ενός τεστ σε διαφορετικό πληθυσμό από αυτόν της αρχικής μελέτης [60]. Η εσωτερική επικύρωση πραγματοποιείται διαμέσου στατιστικών μεθόδων με χαρακτηριστικά παραδείγματα το Cross-validation και το bootstrapping

διαμέσου resampling υπό-ομάδων από τον αρχικό πληθυσμό. Με την εσωτερική επικύρωση εξασφαλίζεται ότι το δεν έχει γίνει υπερπροσαρμογή (overfitting) του τεστ στα δεδομένα. Το overfitting είναι αρκετά συνηθισμένο πρόβλημα σε μοντέλα μηχανικής εκμάθησης (machine learning) και συνήθως οφείλεται σε δυσαναλογία μεταξύ του αριθμού των μεταβλητών και του μεγέθους του δείγματος [61]. Εν αντιθέσει, η εξωτερική επικύρωση στοχεύει στο να εκτιμήσει την αποτελεσματικότητα μίας στατιστικής δοκιμασίας σε έναν ξεχωριστό πληθυσμό (π.χ. διαφορετικό Ινστιτούτο, εργαστήριο, χώρα). Η εξωτερική επικύρωση είναι ιδιαίτερα σημαντική και αποτελεί την τελική δοκιμασία πριν την χρήση ενός νέου στατιστικού μοντέλου στον γενικό πληθυσμό και την κλινική πράξη [62].

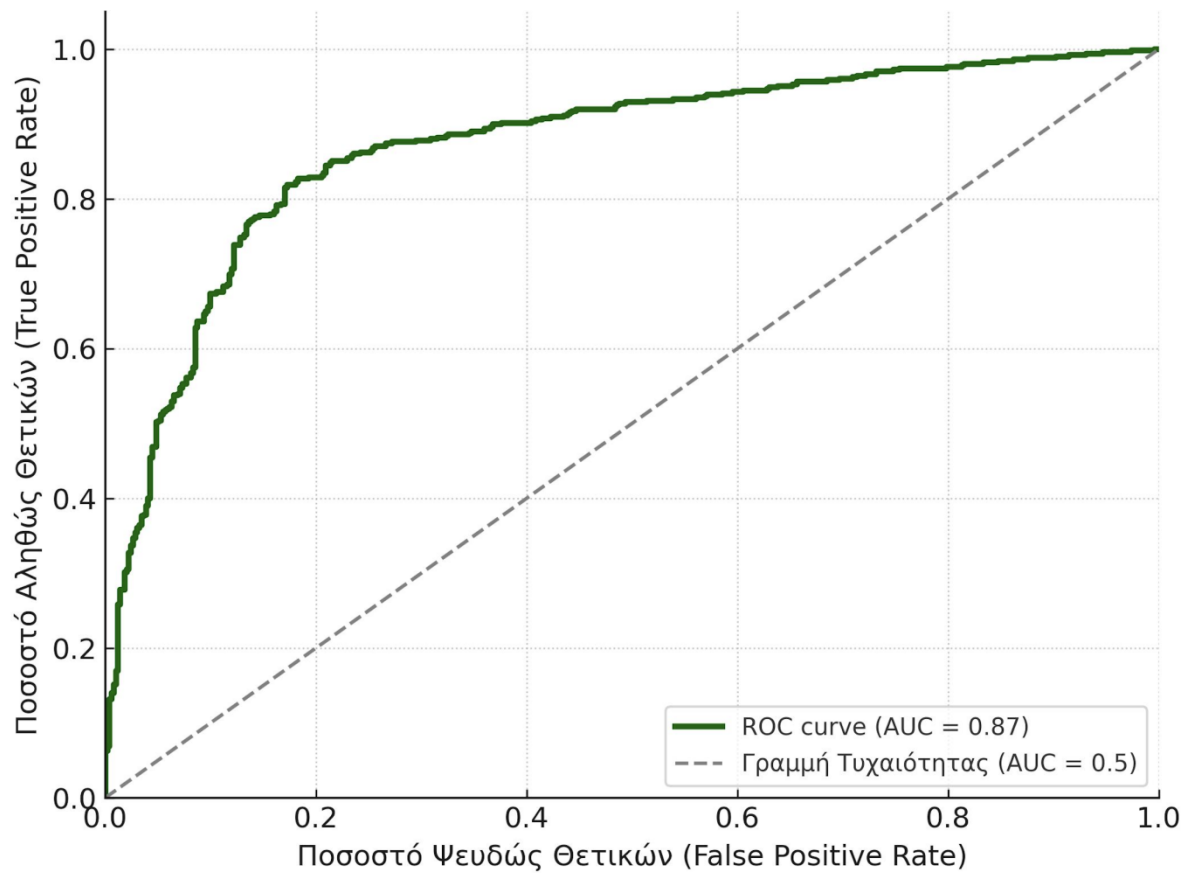
Μία διαφορετική ταξινόμηση τη επικύρωσης, είναι η διάκριση της σε κλινική και αναλυτική. Κατά την αναλυτική επικύρωση, εκτιμώνται οι παράμετροι αποτελεσματικότητα ενός τεστ, όπως ευαισθησία, ειδικότητα, ακρίβεια, θετική και αρνητική προγνωστική αξία [63]. Η κλινική επικύρωση χρησιμοποιείται για τη οριστική αξιολόγηση της διαγνωστικής αξίας και χρησιμότητας μιας στατιστικής δοκιμασία στην κλινική πράξη [64].

4. Καμπύλες Receiver Operating Characteristic (ROC)

Οι καμπύλες ROC αποτελούν ένα βασικό στατιστικό εργαλείο για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας ενός βιοδείκτη ή γενικότερα ενός διαγνωστικού τεστ. Πρακτικά, η καμπύλη ROC αποτελεί την απεικόνιση της σχέσης μεταξύ ευαισθησίας (Sensitivity, True Positive Rate) και του λόγου ψευδός θετικών

αποτελεσμάτων (False Positive Rate), που υπολογίζεται ως $1 - \text{ειδικότητα}$. Οι καμπύλες ROC διαφέρουν ανάλογα με το κατώφλι που επιλέγεται κάθε φορά. Η συνολική αποτελεσματικότητα των καμπυλών ROC αξιολογείται από το εμβαδόν της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (Area Under the Curve), και η τιμή του AUC έχει εύρος από 0 έως 1, με το 0.5 να σημαίνει ότι το τεστ δεν έχει καμία διαγνωστική αξία, και όσο πλησιάζει το 1 αυξάνεται η διακριτική του ικανότητα, και γίνεται απόλυτη όταν το AUC είναι 1. Αν οι τιμές του AUC είναι κάτω από 0.5, τότε το μοντέλο προβλέπει αντίστροφα, και πρέπει να γίνει αναστροφή. Μία τυπική καμπύλη ROC περιγράφεται στην εικόνα 8 [65].

Εικόνα 8. Δειγματική παρουσίαση μιας καμπύλης ROC με AUC=0.87.



Το AUC υπολογίζεται με τον κανόνα του τραπεζίου από την παρακάτω φόρμουλα:

$$AUC = \sum_{i=1}^{n-1} (x_{i+1} - x_i) \cdot \frac{y_i + y_{i+1}}{2}$$

Όπου:

x_i : Τιμές του False Positive Rate (FPR), y_i : Τιμές του True Positive Rate (TPR), n : Αριθμός σημείων της ROC καμπύλης

Για την ανεύρεση του κατωφλίου (cut-off) με την μέγιστη αποτελεσματικότητα, συνήθως χρησιμοποιείται ο Youden Index που υπολογίζεται ως $J = \text{Sensitivity} + \text{Specificity} - 1$ για κάθε cut-off. Το cut-off που έχει την μεγαλύτερη τιμή του δείκτη J , είναι αυτό που έχει το μέγιστο cut-off. Συνοπτικά, ο Youden Index υπολογίζεται από την παρακάτω φόρμουλα:

$$J_{\max} = \max_t \{ \text{Sensitivity}(t) + \text{Specificity}(t) - 1 \}$$

όπου το t είναι το κάθε κατώφλι που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του AUC [66].

5. Βιοδείκτες στις Κρανιοεγκεφαλικές Κακώσεις

5.1 Η ανάγκη για την ανάπτυξη βιοδεικτών σε ασθενείς με ΚΕΚ

Οι ΚΕΚ εξακολουθούν να αποτελούν ένα από τα πλέον συχνά αίτια τραυματισμού παγκοσμίως, με εκατομμύρια νέα περιστατικά να καταγράφονται κάθε χρόνο [67]. Παρά τη σημαντική πρόοδο στη διαγνωστική απεικόνιση, κυρίως μέσω της ευρείας χρήσης της αξονικής τομογραφίας, καθώς και την ανάπτυξη τεκμηριωμένων κλινικών αλγορίθμων για την αξιολόγηση της βαρύτητας των ΚΕΚ, η πρόγνωση των ασθενών παραμένει ιδιαίτερα ετερογενής. Η ετερογένεια στην κλινική έκβαση παρατηρείται ακόμη και σε ασθενείς με παρόμοια κλινικά, δημογραφικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά [68,69,70]

Η ετερογένεια στην έκβαση μπορεί να αποδοθεί σε πλήθος παραγόντων, όπως τα δημογραφικά χαρακτηριστικά (π.χ. το νεαρό της ηλικίας σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση), οι γενετικοί και επιγενετικοί παράγοντες, ο χρόνος και η ποιότητα της θεραπευτικής παρέμβασης, καθώς και η δυνατότητα αποκατάστασης [67]. Παρά την αναγνώριση αυτών των μεταβλητών, εξακολουθούν να παρατηρούνται σημαντικές διαφοροποιήσεις στην πρόγνωση ακόμη και μεταξύ ασθενών με φαινομενικά όμοιο φαινότυπο, γεγονός που καταδεικνύει τη σημασία των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών στην εξέλιξη της ΚΕΚ.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι βλάβες που προκαλούνται από τις ΚΕΚ διακρίνονται σε πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς. Οι πρωτοπαθείς βλάβες σχετίζονται με την άμεση μηχανική καταστροφή των νευρικών κυττάρων και της αρχιτεκτονικής του εγκεφαλικού παρεγχύματος τη στιγμή του τραυματισμού [68,69]. Από την άλλη πλευρά, οι δευτεροπαθείς βλάβες αποτελούν αποτέλεσμα έμμεσων παθοφυσιολογικών διεργασιών, όπως το εγκεφαλικό οίδημα, οι μεταβολικές και κυτταρικές δυσλειτουργίες, η διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και η ενεργοποίηση φλεγμονωδών μηχανισμών [68].

Οι ΚΕΚ επάγουν μία σειρά από πολύπλοκους και δυναμικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, οι οποίοι επηρεάζουν την έκβαση των ασθενών μέσω διαφορετικών μηχανισμών. Η άμεση καταστροφή του εγκεφαλικού παρεγχύματος, όπως παρατηρείται στις εγκεφαλικές θλάσεις, οδηγεί σε πρωτογενή νευρολογική βλάβη. Παράλληλα, η ανάπτυξη εγκεφαλικού οιδήματος δύναται να προκαλέσει αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης και επακόλουθη εγκεφαλική ισχαιμία, επιδεινώνοντας περαιτέρω τη νευρική δυσλειτουργία και επηρεάζοντας αρνητικά την τελική πρόγνωση του ασθενούς [70].

Σε κάθε μία από αυτές τις παθοφυσιολογικές διεργασίες εμπλέκονται διάφορες κατηγορίες μορίων και κυτταρικών δομών, όπως πρωτεΐνες, σάκχαρα, λιπίδια, γενετικό υλικό (DNA) και άλλα παρόμοια μόρια (RNA, miRNA κ.λπ.). Η ανίχνευση και ποσοτικοποίηση αυτών των μορίων σε βιολογικά υγρά μπορεί να αποτυπώσει συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της εγκεφαλικής βλάβης, όπως το είδος, την έκταση, τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών και την πιθανότητα νευρολογικής αποκατάστασης [71,72,73].

Συνεπώς, τα μόρια αυτά μπορούν να λειτουργήσουν ως **βιοδείκτες** σε ασθενείς με ΚΕΚ, προσφέροντας πολύτιμες πληροφορίες για τη διάγνωση, την πρόγνωση και τη διαχείριση της κάκωσης.

5.2 Εφαρμογή των βιοδεικτών στις ΚΕΚ

Μέχρι σήμερα, τα μόρια που έχουν διερευνηθεί ως βιοδείκτες στις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις έχουν αξιοποιηθεί σε πολλαπλά πεδία κλινικής εφαρμογής. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της κάκωσης, την παρακολούθηση της εξέλιξης του τραύματος, την εκτίμηση της ανάγκης για θεραπευτική ή χειρουργική παρέμβαση, την πρόωπη ανίχνευση ενδεχόμενων επιπλοκών, καθώς και για την πρόγνωση της κλινικής έκβασης των ασθενών.

5.2.1 Διάγνωση και διαλογή ασθενών στα ΤΕΠ με ήπιες ΚΕΚ

Παρόλο που η αξονική τομογραφία (CT) εγκεφάλου αποτελεί την εξέταση εκλογής για την ανίχνευση των ΚΕΚ, μόνο ένα μικρό ποσοστό των ασθενών με ήπιες ΚΕΚ εμφανίζει ευρήματα ενδοκράνιου τραυματισμού. Συγκεκριμένα, εκτιμάται ότι περίπου το 10% των ενηλίκων ασθενών με ένδειξη για αξονική τομογραφία παρουσιάζει παθολογικά ευρήματα [74]. Στην παιδιατρική ομάδα, το ποσοστό αυτό είναι ακόμη χαμηλότερο, κυμαινόμενο μεταξύ 1% και 2% [75]. Ως εκ τούτου, αν και οι υπάρχοντες κλινικοί αλγόριθμοι καθοδηγούν τη χρήση της αξονικής τομογραφίας, η θετική προγνωστική τους αξία παραμένει χαμηλή.

Η αλόγιστη χρήση της αξονικής τομογραφίας επιφέρει σημαντικές συνέπειες, όπως καθυστέρηση στη διαχείριση των περιστατικών στα Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών και έκθεση των ασθενών σε ιονίζουσα ακτινοβολία. Το πρόβλημα είναι ιδιαίτερα σημαντικό στον παιδιατρικό πληθυσμό, όπου η αυξημένη ευαισθησία στην ακτινοβολία έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης νεοπλασματικών νοσημάτων σε μεταγενέστερο στάδιο ζωής [76].

Στο πλαίσιο αυτό παρατηρείται αυξανόμενο ενδιαφέρον για την ανάπτυξη και χρήση βιοδεικτών ως εργαλείων για την ταχεία, τύπου Point-of-Care (POC), και μη επεμβατική ανίχνευση ενδοκράνιων κακώσεων σε ασθενείς με ήπιες ΚΕΚ. Οι βιοδείκτες αυτοί θα μπορούσαν να συμβάλουν στη μείωση της αναίτιας χρήσης της αξονικής τομογραφίας και της έκθεσης στην ακτινοβολία, μέσω της ένταξής τους στα τρέχοντες αλγορίθμους κλινικής απόφασης ή μέσω της δημιουργίας νέων πρωτοκόλλων. Επιπλέον θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην ταχύτερη και πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση των ασθενών με ΚΕΚ [77-79].

Τα συστήματα Point-of-Care (POC) είναι διαγνωστικές τεχνολογίες που διευκολύνουν την άμεση πραγματοποίηση ιατρικών εξετάσεων κοντά στον ασθενή, χωρίς την ανάγκη μεταφοράς του δείγματος σε εργαστήριο. Σκοπός των συστημάτων αυτών είναι η γρήγορη εξαγωγή αποτελεσμάτων προκειμένου να διευκολύνεται η άμεση κλινική απόφαση, κυρίως σε επείγοντα ή απομακρυσμένα περιβάλλοντα [77,78]

Όσον αφορά τις ήπιες ΚΕΚ, οι POC συσκευές, για να είναι αποτελεσματικές, θα πρέπει να έχουν την ιδιότητα να αναλύουν ταχύτατα το αίμα η ορό ασθενών με ΚΕΚ και να εμφανίζουν ένδειξη για το αν τα επίπεδα του βιοδείκτη είναι αυξημένα ή όχι. Μέχρι σήμερα, το μοναδικό σύστημα POC που υπάρχει, έχει φανεί ότι μπορεί να μειώσει μέχρι και 40% τον αριθμό των αξονικών εγκεφάλου, ενώ παράλληλα έχει ΑΠΑ και ευαισθησία 95-99%. Το σύστημα αυτό αναλύει τα επίπεδα δύο βιοδεικτών, των GFAP και UCH-L1 στο πλάσμα ασθενών μέσα στις 12 ώρες από τον τραυματισμό και εμφανίζει αποτελέσματα σε χρονικό διάστημα περίπου 15 λεπτών [78,79]. Το σύστημα αυτό πήρε πρόσφατη έγκριση από τον US Food and Drug Administration (FDA) [80].

5.2.2 Ανίχνευση ΚΕΚ σε πολυτραυματίες

Ένας ιδιαίτερα σημαντικός τομέας εφαρμογής των βιοδεικτών στις ΚΕΚ αφορά την ταχεία εκτίμηση πολυτραυματιών, όπου η άμεση απόφαση για χειρουργική επέμβαση είναι ζωτικής σημασίας. Σε αυτούς τους ασθενείς η υποψία ενδοκράνιας κάκωσης μπορεί να οδηγήσει σε καθυστέρηση της γενικής χειρουργικής παρέμβασης λόγω αναμονής για απεικονιστικό έλεγχο. Η χρήση βιοδεικτών όπως ο GFAP και ο UCH-L1, οι οποίοι έχουν υψηλή αρνητική προγνωστική αξία, μπορεί να επιτρέψει τον αξιόπιστο αποκλεισμό σοβαρής ΚΕΚ εντός λεπτών, ειδικά

μέσω Point-of-care τεχνολογιών. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία σε καταστάσεις όπως η ανάγκη για επείγουσα λαπαροτομία, θωρακοτομία ή ορθοπεδική επέμβαση, όπου η αρνητική τιμή του βιοδείκτη μπορεί να επιταχύνει τη διακίνηση του ασθενούς προς το χειρουργείο χωρίς να χάνεται πολύτιμος χρόνος για προληπτικές ή μη απαραίτητες αξονικές τομογραφίες εγκεφάλου [81].

5.2.3 Ο ρόλος των βιοδεικτών στην εκτίμηση ανάγκης για χειρουργική παρέμβαση, την πρόγνωση και την εκτίμηση επιπλοκών σε ασθενείς με μέτριες και σοβαρές ΚΕΚ

5.2.3.1 Εκτίμηση ανάγκης για χειρουργική παρέμβαση

Μια επιπλέον κλινική εφαρμογή των βιοδεικτών στις ΚΕΚ αφορά την έγκαιρη ανίχνευση χειρουργικών βλαβών, δηλαδή κακώσεων που συνοδεύονται από σημαντικά πιεστικά φαινόμενα και μετατόπιση των δομών της μέσης γραμμής. Η ταχεία αναγνώριση αυτών των βλαβών είναι ιδιαίτερα κρίσιμη σε πολυτραυματίες με μέτρια έως σοβαρή ΚΕΚ, καθώς μπορεί να επιταχύνει σημαντικά τη διακίνηση των ασθενών από το ΤΕΠ στη χειρουργική αίθουσα. Σε πρόσφατη μελέτη κοόρτης από τους Para και συνεργάτες [82], η οποία συμπεριέλαβε 804 ασθενείς με ΚΕΚ, εξετάστηκε ως δευτερεύουσα έκβαση η ικανότητα των βιοδεικτών να προβλέπουν την ανάγκη για χειρουργική παρέμβαση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τόσο η GFAP όσο και η UCH-L1 παρουσίασαν ικανοποιητική διαγνωστική ακρίβεια στην ανίχνευση χειρουργικών βλαβών, με AUC περίπου 80%.

5.2.3.2 Πρόβλεψη νευρολογικής έκβασης και θνητότητας σε ασθενείς με βαριά ΚΕΚ

Οι βιοδείκτες των ΚΕΚ διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εκτίμηση νευρολογικής πρόγνωσης, την εκτίμηση για αποκατάσταση, και την επιβίωση ασθενών με ΚΕΚ. Φαίνεται ότι βιοδείκτες όπως η GFAP και η UCH-L1, αντανακλούν τον βαθμό της σοβαρότητας της εγκεφαλικής βλάβης και την αναστρεψιμότητα της. Πιο συγκεκριμένα, η έγκαιρη ανίχνευση παθολογικών επιπέδων βιοδεικτών στο αίμα μπορεί να βοηθήσει στην ταυτοποίηση ασθενών που έχουν μη αναστρέψιμη εγκεφαλική βλάβη και θα επωφεληθούν λιγότερο από την εισαγωγή τους σε ένα πρόγραμμα αποκατάστασης, ενώ θα μπορούσαν να βοηθήσουν και στην ενημέρωση και καθοδήγηση των οικείων των ασθενών για το θεραπευτικό πλάνο που πρόκειται να ακολουθηθεί [83].

Στην μελέτη των Papa et al. [82], η GFAP βρέθηκε ότι μπορούσε να ανιχνεύσει με υψηλή ευαισθησία, αλλά χαμηλή ειδικότητα (περίπου 10-15 %), ασθενείς που είχαν πρώιμη θνητότητα (θνητότητα εντός 7 ημερών), και παρατεταμένη διάρκεια στον μηχανικό αερισμό στην ΜΕΘ (πάνω από 7 ημέρες). Σε μία post-hoc μελέτη δημοσιευμένη στο Lancet Neurology από τους Helmrich και συνεργάτες, οι ερευνητές χρησιμοποιώντας την βάση δεδομένων της Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury (CENTER-TBI) μελέτης, στην οποία συλλέχθηκαν δείγματα αίματος από ασθενείς με ΚΕΚ εντός 24 ωρών από την κάκωση, μελέτησαν την 6-μηνι GOSE έκβαση. Οι συγγραφείς βρήκαν ότι οι συγκεντρώσεις των GFAP, UCH-L1, NFL, total TAU, μπορούσαν να συσχετιστούν με την 6-μηνι έκβαση με την UCH-L1 να έχει την υψηλότερη προγνωστική αξία [83].

Σε μία αναδρομική μελέτη που περιέλαβε 250 ασθενείς με ΚΕΚ οι οποίοι νοσηλεύονταν σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα της πρωτεΐνης S100-B μπορούσαν να συσχετιστούν με ακτινολογική επιδείνωση των ευρημάτων σε αξονική ή μαγνητική τομογραφία. Συγκεκριμένα, αύξηση της S100-B κατά τουλάχιστον 0,05 $\mu\text{g/L}$ εντός 48 ωρών συνοδευόταν από στατιστικά σημαντική συσχέτιση με κλινικά σημαντική επιδείνωση στις απεικονιστικές εξετάσεις. Η επιδείνωση αυτή ήταν σημαντικότερη όταν η αύξηση σημειωνόταν σε μεταγενέστερο στάδιο, ως «δευτερογενής αιχμή» (secondary peak) στο διάγραμμα κινητικής της S100-B [84]. Η συγκεκριμένη αύξηση, ως δευτερεύουσα αιχμή (peak) έχει επίσης συσχετιστεί με την εμφάνιση επιπλοκών, όπως η άνοδος της ενδοκράνιας πίεσης και η ανάγκη για χειρουργική παρέμβαση σε άλλες μελέτες [85].

Διαταραχές πήκτικότητας σε ασθενείς με ΚΕΚ

Οι διαταραχές της πήκτικότητας αποτελούν μια συχνή επιπλοκή σε ασθενείς με βαριά ΚΕΚ, καθώς μπορεί να παρατηρηθεί μέχρι και στο 50-70% των ασθενών. Η διαταραχή πήκτικότητας σχετιζόμενη με ΚΕΚ μπορεί να εκδηλωθεί ακόμη και σε περιπτώσεις μεμονωμένης κάκωσης κεφαλής. Σε μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση αναδείχτηκε [86] ότι εργαστηριακές αποκλίσεις όπως αυξημένο INR, παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης και χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου εμφανίζονται ήδη εντός των πρώτων ωρών από την κάκωση και σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ενδονοσοκομειακής θνητότητας, ακτινολογικής επιδείνωσης και ανάγκης για χειρουργική παρέμβαση. Παράλληλα, οι σειρές μελετών των Megele et al. επιβεβαιώνει ότι ακόμη και ήπιες διαταραχές στην αιμόσταση κατά την εισαγωγή συνδέονται με σημαντική επιδείνωση της πρόγνωσης [87]. Καθώς η σχετιζόμενη με ΚΕΚ διαταραχή πήκτικότητας αποτελεί δυναμική και εν μέρει αναστρέψιμη

κατάσταση, η πρόωμη και στοχευμένη παρέμβαση στηριζόμενη σε εργαστηριακά ευρήματα μπορεί να αποτελέσει καθοριστικό παράγοντα για την αποτροπή περαιτέρω εγκεφαλικής βλάβης. Στο πλαίσιο αυτό, η αξιοποίηση βιοδεικτών που σχετίζονται με την πηκτικότητα και την ενεργοποίηση της φλεγμονής αποκτά κεντρικό ρόλο. Βιοδείκτες όπως D-Dimers, η πρωτεΐνη S100-B, η GFAP και η UCH-L1, έχουν συσχετιστεί με την πρόβλεψη επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένης της ενδοκράνιας αιμορραγίας, της δευτερογενούς ακτινολογικής επιδείνωσης και των διαταραχών πηκτικότητας [86,87]. Η έγκαιρη αναγνώριση των διαταραχών επιτρέπει και την έγκυρη διόρθωσή τους με χορήγηση παραγόντων πήξης, ινωδογόνου ή πλάσματος (Fresh Frozen Plasma).

5.2.4 Ανίχνευση και υποστήριξη διάγνωσης σε ασθενείς με τραυματική αξονική βλάβη

Μία ακόμη σημαντική εφαρμογή των βιοδεικτών σε ασθενείς με ΚΕΚ αφορά την ανίχνευση και την υποστήριξη της διάγνωσης σε περιπτώσεις τραυματικής αξονικής βλάβης (Traumatic Axonal Injury, TAI). Η TAI οφείλεται κυρίως σε διατμητικές μηχανικές δυνάμεις, οι οποίες προκαλούν πρωτογενή ή/και δευτερογενή αποδόμηση του αξονικού κυτταροσκελετού. Συχνά, οι βλάβες αυτές δεν απεικονίζονται με σαφήνεια στην αξονική τομογραφία, ενώ κλινικά ο ασθενής μπορεί να βρίσκεται σε κωματώδη κατάσταση ή να παρουσιάζει σοβαρά νευρολογικά ελλείμματα. Αν και η μαγνητική τομογραφία (MRI) αποτελεί την απεικονιστική μέθοδο εκλογής, ιδιαίτερα με τη χρήση νεότερων τεχνικών όπως οι Susceptibility-Weighted Imaging (SWI) και Diffusion Tensor Imaging (DTI)/Tractography, η εφαρμογή της σε ασθενείς με βαριά ΚΕΚ ή σε πολυτραυματίες είναι συχνά περιορισμένη. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η MRI είναι χρονοβόρα, με διάρκεια

εξέτασης που συχνά υπερβαίνει τα 30 λεπτά, γεγονός που καθιστά δύσκολη τη διενέργειά της σε ασθενείς που είναι αιμοδυναμικά ασταθείς ή χρειάζονται άμεση υποστήριξη [27,88].

Σε αυτό το πλαίσιο, η χρήση βιοδεικτών μπορεί να προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες αναφορικά με την παρουσία και την έκταση της αξονικής βλάβης. Ο νευροϊνδιακός δείκτης Neurofilament Light Chain (NFL), καθώς και η φωσφορυλιωμένη βαριά αλυσίδα των νευροϊνιδίων (pNFH), έχουν συσχετιστεί με ευρήματα TAI σε απεικονιστικές εξετάσεις, αλλά και με δυσμενέστερη πρόγνωση. Αντίστοιχα, η πρωτεΐνη Tau, ιδίως στη φωσφορυλιωμένη της μορφή (p-Tau), αντανakλά τη διαταραχή της σταθερότητας των μικροσωληνίσκων και έχει ανιχνευθεί σε αυξημένα επίπεδα συγκέντρωσης σε περιπτώσεις αξονικής βλάβης. Ωστόσο, η ανίχνευση της Tau, και ιδιαίτερα της p-Tau, απαιτεί εξειδικευμένες τεχνικές ELISA υψηλής ευαισθησίας, οι οποίες δεν είναι ευρέως διαθέσιμες και συνοδεύονται από σημαντικό κόστος, γεγονός που έχει περιορίσει τη μελέτη της ως βιοδείκτη σε ΚΕΚ. Επιπλέον, οι αστρογλοϊακοί δείκτες GFAP και S100B, αν και λιγότερο ειδικοί για την αξονική βλάβη, παραμένουν χρήσιμοι δείκτες της γλοιακής απόκρισης. Αυξημένα επίπεδα GFAP έχουν καταγραφεί σε ασθενείς με TBI και TAI και σχετίζονται με τη βαρύτητα της κάκωσης και την πρόγνωση. Αν και τα διαθέσιμα δεδομένα προέρχονται κυρίως από μικρές μελέτες ή πειραματικά μοντέλα, η συνδυαστική αξιοποίηση των βιοδεικτών με την απεικονιστική πληροφορία έχει τη δυναμική να ενισχύσει την έγκαιρη αναγνώριση της TAI σε ασθενείς με ΚΕΚ, συμβάλλοντας στη βελτίωση της διαγνωστικής και προγνωστικής ακρίβειας [27,88,89].

5.3 Βασικοί βιοδείκτες που έχουν μελετηθεί στις ΚΕΚ

Οι περισσότεροι βιοδείκτες που έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ΚΕΚ είναι μόρια τα οποία ανιχνεύονται κυρίως στο περιφερικό αίμα και, στη συντριπτική τους πλειοψηφία, πρόκειται για πρωτεΐνες ή μόρια που σχετίζονται με την δομή του κυττάρου ή τον κυτταρικό μεταβολισμό [90].

Αν και η μελέτη των βιοδεικτών σε άλλα βιολογικά υγρά, κυρίως στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ), παρουσιάζει ορισμένα πλεονεκτήματα, λόγω της άμεσης γειννίας με τον νευρικό ιστό και της κυκλοφορίας νευροπεπτιδίων και μεταβολιτών του εγκεφάλου στο ΕΝΥ, η συλλογή του απαιτεί επεμβατικές διαδικασίες, όπως οσφυνωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ) ή εξωτερική κοιλιακή παροχέτευση (External Ventricular Drain – EVD). Η ΟΝΠ συχνά αντενδείκνυται σε ασθενείς με ΚΕΚ, εξαιτίας του κινδύνου πρόκλησης εγκεφαλικού εγκολεασμού, ενώ η τοποθέτηση EVD εφαρμόζεται κυρίως σε ασθενείς με σοβαρή κάκωση για μέτρηση ενδοκράνιας πίεσης, περιορίζοντας έτσι τη δυνατότητα συστηματικής μέτρησης των βιοδεικτών στο ΕΝΥ σε έναν περιορισμένο αριθμό περιστατικών [91].

Πρόσφατα, έχει προταθεί η διερεύνηση βιοδεικτών και σε άλλα βιολογικά υγρά, όπως το σάλιο, τα δάκρυα και τα ούρα. Ωστόσο, μέχρι σήμερα, οι σχετικές μελέτες είναι περιορισμένες, ενώ η κινητική των βιοδεικτών σε αυτά τα υγρά παραμένει ελλιπώς κατανοητή. Κατά συνέπεια, το περιφερικό αίμα παραμένει το κύριο μέσο για τη μελέτη των βιοδεικτών σε ασθενείς με ΚΕΚ, καθώς μπορεί να συλλεχθεί εύκολα και να αναλυθεί με σύγχρονες τεχνικές, όπως η ELISA και η φασματοσκοπία [90,91].

Ακολουθεί η συνοπτική περιγραφή των κυριότερων μορίων που έχουν ερευνηθεί ως βιοδείκτες στο αίμα ασθενών με ΚΕΚ.

5.3.1 *S100B*

Η S100B είναι μία μικρή πρωτεΐνη, περίπου 11kDa, η οποία ανήκει στην οικογένεια των ασβεστιοδεσμευτικών πρωτεϊνών τύπου S100 και παράγεται κατά κύριο λόγο από τα αστροκύτταρα στο ΚΝΣ, ενώ η παρουσία της S100B έχει ανιχνευτεί σε μικρότερες συγκεντρώσεις σε κύτταρα άλλων ιστών, κυρίως συνδετικών όπως οστίτη, χόνδρινο, και λιπώδη ιστό. Εντοπίζεται κυρίως στο κυτταρόπλασμα όπου συμμετέχει σε διάφορες κυτταρικές διεργασίες όπως φωσφορυλίωση, κυτταρικό πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση, ενώ μπορεί να εντοπιστεί και εξωκυττάρια όπου εκτός των προηγούμενων λειτουργιών δρα και ως χημειοτακτικό μόριο για τα λευκοκύτταρα. Λόγω της κατά κύριο λόγο ενδοκυττάριας εντόπισης της, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι περιορίζεται από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (ΑΕΦ) έχει χρησιμοποιηθεί σαν βιοδείκτης εγκεφαλικών παθήσεων ενώ λόγω της έκφρασης της και από τα μελανοκύτταρα χρησιμοποιείται στην ανοσοϊστοχημεία για την ανίχνευση του μελανώματος [92,93].

Όσον αφορά τις ΚΕΚ, η S100B αποτελεί έναν βασικό βιοδείκτη, που έχει ενσωματωθεί και στα Σκανδιναβικά κριτήρια για τις ήπιες ΚΕΚ με κύριο σκοπό τον περιορισμό των περιπτώσεων ΑΤ εγκεφάλου στο ΤΕΠ. Η μέτρηση της γίνεται συνήθως στον ορό του περιφερικού αίματος με την χρήση ανοσοοενζυμικών τεχνικών ELISA. Φυσιολογικά, η συγκέντρωση της στον ορό είναι πολύ χαμηλή (<0.1 μg/L), ενώ μετά από ΚΕΚ, η συγκέντρωση της στον ορό ανεβαίνει ταχύτατα μέσα στην πρώτη ώρα και την κορύφωση της να γίνεται συνήθως στις 4-6 ώρες από την κάκωση, ενώ μετά να ακολουθεί η σταδιακή πτώση της συγκέντρωσης με την προγνωστική της αξία να

μειώνεται μετά τις 12 ώρες και πρακτικά να μηδενίζεται μετά τις 48 ώρες, ειδικά σε ασθενείς με ήπιες ΚΕΚ. Όμως πρέπει να σημειωθεί ότι όψιμες μετά από 7-10 ημέρες αυξήσεις των τιμών της S100B έχουν συσχετιστεί με επιπλοκές των ΚΕΚ, όπως αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης. Συνεπώς χρησιμοποιείται κυρίως σαν διαγνωστικός βιοδείκτης για το πρώτο 12ωρο μετά την κάκωση, όπου έχει βρεθεί ότι έχει ιδιαίτερη υψηλή αρνητική προγνωστική αξία για τον αποκλεισμό ενδοκράνιας βλάβης σε ασθενείς με ήπιες ΚΕΚ [92,94]. Παρόλα αυτά, η θετική προγνωστικής αξία της S100B είναι σχετικά χαμηλή, καθώς τραυματισμός εξωκράνιων ιστών, όπως ο λιπώδης και οστικός, μπορεί να οδηγήσουν στην αύξηση της τιμής της.

5.3.2 *Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP)*

Η GFAP είναι μια ενδιάμεση ινιδιακή πρωτεΐνη με μοριακό βάρος περίπου 50kDa, και είναι ένα από τα δομικά συστατικά του κυτταροσκελετού των αστροκυττάρων του ΚΝΣ. Συνεπώς, συμμετέχει στην σταθερότητα του κυτταροσκελετού και στην διατήρηση της μορφολογίας των αστροκυττάρων. Επιπλέον, η GFAP περιορίζεται από τον ΑΕΦ και παρόμοια με την S100B, αποτελεί έναν βιοδείκτη αστροκυτταρικής βλάβης. Τέλος, η GFAP εκφράζεται από κύτταρα άλλων ιστών όπως κύτταρα Schwann, χονδροκύτταρα, και κύτταρα Leydig των κυττάρων των όρχεων, καθώς και από ορισμένα κύτταρα του γαστρεντερικού συστήματος, όπως του ήπατος και του παγκρέατος [95,96].

Η ανίχνευση της GFAP γίνεται όπως και στην περίπτωση της S100B με την χρήση ELISA. Όσων αφορά την κινητική της, τα επίπεδα της αυξάνονται άμεσα μετά την κάκωση, από την πρώτη ώρα μετά την κάκωση και φτάνουν στην κορύφωση τους μετά από περίπου 20 ώρες, ενώ στην συνέχεια πέφτουν σταδιακά με την κλινικής τους

χρησιμότητα για τη ήπιες ΚΕΚ να περιορίζεται μετά από 72 ώρες. Δεδομένα από τις TRACK-TBI και CENTER-TBI υποστηρίζουν την χρήση της σαν βιοδείκτη για το triage των ασθενών στα ΤΕΠ για τις ήπιες ΚΕΚ καθώς παρόμοια με την S100B μειωμένα επίπεδα της GFAP έχουν υψηλή ευαισθησία για τον αποκλεισμό ενδοκράνιου τραυματισμού [97,98].

5.3.3 *Ubiquitin Carboxy-terminal Hydrolase L1 (UCH-L1)*

Η UCH-L1 είναι μία πρωτεΐνη με μοριακό βάρος περίπου 25 kDa, η οποία ανήκει στην οικογένεια των υδρολασών της ουβικιτίνης. Η κύρια λειτουργία της είναι η προσθήκη ή αφαίρεση μορίων ουβικιτίνης από πρωτεϊνικά υποστρώματα, με σκοπό είτε την αποδόμησή τους από το σύμπλεγμα ουβικιτίνης-πρωτεασώματος είτε την επαναχρησιμοποίησή τους. Μέσω αυτής της διαδικασίας η UCH-L1 συμμετέχει ενεργά στη νευρωνική επιβίωση και την πλαστικότητα των νευρώνων. Εντοπίζεται κατά κύριο λόγο στους νευρώνες, ενώ πολύ μικρή παραγωγή έχει παρατηρηθεί και σε κύτταρα των όρχεων, των νεφρών και των ωοθηκών. Η UCH-L1 είναι η κύρια πρωτεΐνη που παράγεται από νευρώνες και μελετάται ως βιοδείκτης σε ασθενείς με ΚΕΚ [99,100] .

Η μέτρησή της πραγματοποιείται κυρίως στον ορό του περιφερικού αίματος με τη χρήση της τεχνικής ELISA. Τα επίπεδά της αυξάνονται ταχύτατα αμέσως μετά την κάκωση, με την κορύφωση της να παρατηρείται περίπου στις 8 ώρες και ακολουθεί πτώση η οποία είναι πιο γρήγορη σε σύγκριση με την GFAP. Λόγω αυτής της διαφοράς στην κινητική τους, έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες για την μελέτη του συνδυασμού της UCH-L1 με τη GFAP, ώστε να καλυφθεί το πλήρες φάσμα των διακυμάνσεών τους εντός του πρώτου 12ώρου από την κάκωση [101].

Όσον αφορά τη διαγνωστική της αξία, η UCH-L1 παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία, καθιστώντας την ιδιαίτερα χρήσιμη για τον αποκλεισμό τραυματικής ενδοκράνιας βλάβης σε ασθενείς με ΚΕΚ. Σε πρόσφατη μελέτη που βασίστηκε σε δεδομένα από την ALERT-TBI μελέτη, ο συνδυασμός GFAP και UCH-L1 σε ασθενείς με ήπια ΚΕΚ ανέδειξε ευαισθησία περίπου 96 %για τον αποκλεισμό ενδοκράνιας βλάβης, με δυνητική μείωση των περιττών αξονικών τομογραφιών κατά περίπου 30-40% [101,102].

Η αρχική ανάλυση των επιπέδων των βιοδεικτών στη μελέτη ALERT-TBI πραγματοποιήθηκε με τη χρήση εργαστηριακών μεθόδων ELISA σε δείγματα ορού αίματος. Σε μεταγενέστερο στάδιο, έγινε πειραματική αξιολόγηση της ταχείας μεθόδου μέτρησης (i-STAT rapid test), η οποία επέτρεψε την ποσοτικοποίηση των GFAP και UCH-L1 εντός περίπου 15 λεπτών. Ωστόσο, η ανάλυση των δεδομένων με το i-STAT πραγματοποιήθηκε σε όψιμο χρόνο και δεν ενσωματώθηκε σε πραγματικό χρόνο κλινικής λήψης αποφάσεων στα ΤΕΠ, περιορίζοντας προς το παρόν τη χρήση του ως εργαλείο άμεσης διαλογής στην καθημερινή πράξη [101,102].

5.3.4 Neurofilament Light Chain (NFL)

Τα νευροϊνίδια είναι ετεροπολυμερή που αποτελούνται από τρεις διαφορετικές αλυσίδες: μία βαριά αλυσίδα (NfH), μία μέσης βαρύτητας (NfM) και μία ελαφριά αλυσίδα (NFL). Η ελαφριά αλυσίδα των νευροϊνιδίων (NFL) είναι μία ενδιάμεση ινιδιακή πρωτεΐνη, μέρος του αξονικού κυτταροσκελετού, που συμμετέχει στη σταθερότητα των αξόνων, τη μετακίνηση ουσιών εντός του νευράξονα και στον καθορισμό της διαμέτρου του [103].

Σε ασθενείς με αξονική βλάβη, το NFL μπορεί να υποστεί είτε άμεση (μηχανική) βλάβη είτε δευτερογενή, μέσω φωσφορυλίωσης που επάγεται από την ΚΕΚ, και η οποία φωσφορυλίωση μεταβάλλει τη σταθερότητα του αξονικού σκελετού. Ως αποτέλεσμα, η πρωτεΐνη NFL απελευθερώνεται στους γειτονικούς ιστούς, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY), και στο αίμα. Λόγω της συσχέτισης της με την δομική σταθερότητα του αξονικού σκελετού, το NFL έχει προταθεί ως βιοδείκτης σε ασθενείς με τραυματική αξονική βλάβη. Πιο συγκεκριμένα, σε ασθενείς με αξονική βλάβη, η NFL μπορεί να υποστεί είτε άμεση (μηχανική) είτε δευτερογενή βλάβη μέσω φωσφορυλίωσης που επάγεται από την ΚΕΚ, η οποία διαταράσσει τη σταθερότητα των αξόνων [24,27]. Η ανεύρεση βιοδεικτών που να ανιχνεύουν πρώιμα τραυματική αξονική βλάβη είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως (5.2.4), η διάγνωση της αξονικής βλάβης συνήθως απαιτεί εξειδικευμένες απεικονιστικές τεχνικές. Σε μία μελέτη, οι συγκεντρώσεις τη NFL μετρήθηκαν σε 9 ασθενείς με διάχυτη αξονική βλάβη και συγκρίθηκαν με αυτές ομάδων ελέγχου, και βρέθηκε ότι τα επίπεδα NFL ήταν 40 φορές υψηλότερα στον ορό των ασθενών με αξονική βλάβη [104]. Εκτός από την NFL, η βαριά αλυσίδα των νευροϊνιδίων (NFH), και ειδικότερα η φωσφορυλιωμένη μορφή της που είναι ανθεκτική στην αποδόμηση από την καλπαΐνη, έχει επίσης βρεθεί ότι συσχετίζεται σημαντικά με την έκβαση των ασθενών και την παρουσία ευρημάτων στις απεικονιστικές εξετάσεις. Πιο συγκεκριμένα, σε μια άλλη μελέτη με 49 ασθενείς, τα επίπεδα της φωσφορυλιωμένης NFH (pNFH) βρέθηκε ότι συσχετίζονται θετικά με την παρουσία ευρημάτων τραυματικής αξονικής βλάβης στην αξονική τομογραφία παιδιών με ΚΕΚ [105]. Παρόλα αυτά, πρέπει να σημειωθεί ότι η μέτρηση της NFL και των φωσφορυλιωμένων μορφών συνήθως απαιτεί εξειδικευμένους αναλυτές, οι οποίοι δεν είναι ευρέως διαθέσιμοι.

5.3.5 *Tau*

Η πρωτεΐνη Tau είναι μία “μικροσωληνιδιακή-συσχετιζόμενη” πρωτεΐνη που συμμετέχει στη σταθερότητα των μικροσωληνίσκων των νευραξόνων. Σε ασθενείς με αξονική βλάβη, οι πρωτεάσες καλπαΐνης επάγουν την διάσπαση της Tau, που οδηγεί στον σχηματισμό της κατακερματισμένης μορφής (c-Tau), η οποία μπορεί να μετρηθεί στο αίμα αυτών των ασθενών. Επιπλέον, οι ΚΕΚ οδηγούν στην υπερφωσφορυλίωση της Tau (p-Tau), οδηγώντας σε συσσωμάτωση μικροσωληνίσκων και στον σχηματισμό αδιάλυτων ινιδίων [106]. Συνεπώς, οι Tau και η p-Tau, έχουν μελετηθεί ως βιοδείκτες αξονικής βλάβης σε ασθενείς με ΚΕΚ, αλλά επιπλέον και για διάφορα νευροεκφυλιστικά νοσήματα όπως η νόσος Alzheimer [107]. Σε μία μελέτη ασθενών με ΚΕΚ, διαπιστώθηκε ότι η συγκέντρωση της συνολικής Tau στο αίμα ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με αξονική βλάβη σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΚΕΚ χωρίς αξονική βλάβη [108]. Παρόλα αυτά, η συγκέντρωση της πρωτεΐνης Tau δεν συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικό με την έκβαση των ασθενών. Εκτός από την ΤΑΙ, τα επίπεδα της συνολικής Tau, έχουν ανιχνευτεί αυξημένα στο αίμα και στο ΕΝΥ αθλητών που συμμετέχουν σε αθλήματα υψηλής δυναμικής (όπως πυγμάχοι) που δέχονται επανειλημμένες κακώσεις κεφαλής [27]. Ωστόσο, η μέτρηση της Tau/p-Tau στον ορό είναι δύσκολη, κυρίως λόγω των πολύ χαμηλών συγκεντρώσεών τους, και η ανίχνευση τους καθώς και η μελέτη της κινητικής τους απαιτεί νέες μεθόδους, όπως η ψηφιακή ELISA [27].

5.4 Κλινικοεργαστηριακοί βιοδείκτες

Εκτός από τους προηγούμενους βιοδείκτες, οι οποίοι αποτελούν πρωτεϊνικά μόρια και εκφράζονται κατά κύριο λόγο σε κύτταρα του ΚΝΣ, άλλοι λιγότερο ειδικοί βιοδείκτες έχουν επίσης μελετηθεί. Οι βιοδείκτες αυτοί είναι συνήθως εργαστηριακοί παράμετροι που εξετάζονται σε εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν ο λόγος ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα (NLR) καθώς και η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα των ασθενών με ΚΕΚ. Αν και δεν αποτελούν εργαστηριακές παραμέτρους ειδικές για το ΚΝΣ, διάφορες μελέτες έχουν παρατηρήσει ότι έχουν υψηλή ΑΠΑ στον αποκλεισμό ενδοκράνιας βλάβης σε ασθενείς με ΚΕΚ, ενώ υψηλές τιμές αυτών των παραμέτρων έχουν συσχετιστεί με την βαρύτητα της κάκωσης και την παρουσία διάφορων επιπλοκών συμπεριλαμβανομένου των διαταραχών πηκτικότητας. Οι εργαστηριακοί παράμετροι ρουτίνας έχουν το πλεονέκτημα ότι είναι ευρέως διαθέσιμοι σχεδόν στο σύνολο των υγειονομικών μονάδων που δέχονται επείγοντα περιστατικά, ενώ παράλληλα κάποιοι από αυτούς μπορούν να αξιολογηθούν εκτός εργαστηρίου με POC εξοπλισμό (π.χ. στικ μέτρησης γλυκόζης). Ωστόσο, οι εργαστηριακοί βιοδείκτες δεν έχουν εξεταστεί μέχρι σήμερα στο σύνολο τους, ενώ δεν έχουν μελετηθεί για όλο το φάσμα κλινικών εκδηλώσεων και των επιπλοκών των ΚΕΚ [109,110].

5.3.1. Γλυκόζη

Η γλυκόζη είναι ένας χαρακτηριστικός εργαστηριακός βιοδείκτης που έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΚΕΚ. Η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα φαίνεται να αυξάνεται μετά από διάφορες κακώσεις, σαν αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος [111,112,113]. Η πιθανή του διαγνωστική αξία σε ασθενείς με ΚΕΚ έχει αναφερθεί σε διάφορες μελέτες, συμπεριλαμβανομένου της

μελέτης IMPACT, για την πρόγνωση των ασθενών με ΚΕΚ, όπου και αποτελεί τμήμα του IMPACT score. Επιπλέον, εκτός από τον προγνωστικό του ρόλο σε ασθενείς με βαριές ΚΕΚ, η χρήση του έχει προταθεί για την διαλογή των ασθενών με ήπιες ΚΕΚ στο ΤΕΠ. Σε μία μελέτη με 159 ασθενών με ήπια ΚΕΚ, χωρίς ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη, βρέθηκε ότι μία τιμή γλυκόζης κάτω από 120 mg/dl μπορούσε να αποκλείσει ενδοκράνιο τραυματισμό με ευαισθησία περίπου 91%, και ειδικότητα περίπου 75% [111]. Ωστόσο, σε μία άλλη μελέτη με 43 παιδιατρικούς ασθενείς με ΚΕΚ, οι τιμές της γλυκόζης δεν φάνηκαν να διαφοροποιούνται σημαντικά από αυτές των ασθενών με ήπια ΚΕΚ, χωρίς ενδοκράνια βλάβη [112]. Όσον αφορά την πρόγνωση ασθενών με βαριά ΚΕΚ, υψηλές τιμές γλυκόζης έχει παρατηρηθεί ότι σχετίζονται με υψηλότερη νοσηρότητα και θνητότητα και διάφορες επιπλοκές συμπεριλαμβανομένου και των διαταραχών πηκτικότητας. Σε μια πρόσφατη μελέτη, βρέθηκε ότι η συγκέντρωση της γλυκόζης κατά την εισαγωγή ασθενών με σοβαρή ΚΕΚ, συσχετίστηκε σημαντικά με την 6-μηνιαία και 5-ετή έκβαση των ασθενών με ΚΕΚ, με βάση το GOS σκορ [113]. Μέχρι σήμερα δεν είναι ξεκάθαρο αν η υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης είναι άμεσα υπεύθυνη για τις επιπλοκές ή αποτελεί έναν δείκτη έντονου στρες που συσχετίζεται με την υψηλή βαρύτητα των κακώσεων [114].

5.3.2 *Neutrophile to Lymphocyte Ratio (NLR)*

Ο λόγος ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται με την βαρύτητα και την πρόγνωση των ασθενών με ΚΕΚ, και έχει μέχρι σήμερα εκτός από τις ΚΕΚ μελετηθεί και για την μελέτη άλλων κλινικών εκδηλώσεων και κυρίως της συστηματικής φλεγμονής όπως σε λοιμώξεις, αλλά και για την πρόγνωση ασθενών με χειρουργεία υψηλής βαρύτητας όπως καρδιοχειρουργικά και νευροχειρουργικά [115,116]. Παρόμοια με την γλυκόζη, το NLR είναι εύκολο να μετρηθεί σε ασθενείς με ΚΕΚ στα ΤΕΠ, καθώς η μέτρηση του μπορεί να γίνει ταχύτατα σε έναν κοινό αναλυτή που είναι διαθέσιμος στην πλειονότητα των υγειονομικών μονάδων. Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν την χρήση του NLR τόσο για την χρήση του στην διαλογή ασθενών με ήπια ΚΕΚ στα ΤΕΠ, αλλά και για την πρόγνωση, εκτίμηση βαρύτητας και την εκδήλωση επιπλοκών σε ασθενείς με ΚΕΚ. Πιο συγκεκριμένα, σε μια μελέτη 130 ασθενών με ήπια ΚΕΚ βρέθηκε ότι ασθενείς με υψηλότερο NLR είχαν υψηλότερη πιθανότητα να έχουν θετικά ευρήματα στην ΑΤ εγκεφάλου, με μία τιμή NLR μικρότερη από 2.5 να έχει περίπου 90% ευαισθησία στο να αποκλείει την παρουσία ενδοκράνιας βλάβης [117]. Επιπλέον, έχει φανεί ότι υψηλότερες τιμές NLR έχουν συσχετιστεί σημαντικά με φτωχότερη συνολική και νευρολογική έκβαση των ασθενών με σοβαρή ΚΕΚ, και την πιθανότητα εμφάνισης διαταραχών πηκτικότητας και επιδείνωση των απεικονιστικών ευρημάτων. Για την έκβαση των ασθενών, έχει βρεθεί ότι υψηλότερες τιμές NLR έχουν συσχετιστεί σημαντικά με δυσμενέστερο score βάσει GOS στους 6 και 12 μήνες [118,119,120,121].

6. Χρήση μεθόδων τεχνητής νοημοσύνης, μηχανικής εκμάθησης καθώς και μεγάλων γλωσσικών μοντέλων στην διαχείριση και αντιμετώπιση ασθενών με ΚΕΚ.

Η ενσωμάτωση εργαλείων τεχνητής νοημοσύνης (Artificial Intelligence η AI) στην διαχείριση ασθενών με ΚΕΚ αποτελεί ένα αναδυόμενο πεδίο με σημαντικές κλινικές προεκτάσεις [12]. Πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες έχουν αναφέρει την δημιουργία ειδικών προγνωστικών μοντέλων τόσο για την διαλογή ασθενών με ΚΕΚ στα ΤΕΠ, όσο και για την πρόγνωση ασθενών με βαριά ΚΕΚ, και την συνολική και νευρολογική έκβαση αυτών των ασθενών [122,123]. Τα περισσότερα από αυτά τα μοντέλα χρησιμοποιούν ως δεδομένα εισόδου κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών, και απεικονιστικά συνήθως όταν μελετάται η έκβαση. Στην συνέχεια οι αλγόριθμοι αυτοί εκπαιδεύονται με μοντέλα μηχανικής εκμάθησης όπως Random Forest (RF), Artificial Neuronal Network (ANN), Deep Neuronal Network (DNN), Logistic regression, καθώς και άλλα πιο εξειδικευμένα μοντέλα που αναπτύσσονται ταχύτητα. Φαίνεται, ότι αυτά τα μοντέλα έχουν προγνωστική ισχύ παρόμοια ή και μεγαλύτερη από αυτή των τρεχόντων κλινικών αλγορίθμων διαλογής στα ΤΕΠ (Canadian CT Head Rule, PECARN), και αναμένεται στο σύντομο μέλλον να αντικαταστήσουν ή να τροποποιήσουν τους τρέχοντες αλγορίθμους κλινικής απόφασης [122,123,124,125]. Ωστόσο, σε αυτούς τους αλγορίθμους δεν έχουν συμπεριληφθεί μέχρι σήμερα μόρια βιοδεικτών, κάτι που θα μπορούσε εν δυνάμει να ενισχύσει περαιτέρω την διαγνωστική τους ισχύ.

Παράλληλα, και μετά απο το 2020, έχει παρατηρηθεί μια ταχύτατη ανάπτυξη των πιο εξειδικευμένων μοντέλων τεχνητής νοημοσύνης, των μεγάλων γλωσσικών μοντέλων (Large Language Models η LLM), δηλαδή μοντέλων που έχουν την ικανότητα παραγωγής περιεχομένου, συμπεριλαμβανόμενου παραγωγής λόγου, ήχου,

εικόνας, και στατιστικής ανάλυσης. Χαρακτηριστικά παραδείγματα μεγάλων γλωσσικών μοντέλων αποτελούν το ChatGPT (OpenAI), Gemini (Google), και το Perplexity. Τα μοντέλα αυτά έχουν εκπαιδευτεί σε τεράστιους όγκους δεδομένων, συμπεριλαμβανομένου και ιατρικού, και μπορούν να παράγουν σύνθετο, ιατρικά διατυπωμένο λόγο και να αναλύουν κλινικά σενάρια. Επιπλέον κάποια απο αυτά τα μοντέλα μπορούν να εκπαιδευτούν περισσότερο σε πιο εξειδικευμένα πεδία έπειτα απο ειδική επεξεργασία [12, 125,126,127,128]. Ένα απο αυτά είναι χαρακτηριστικά η δημιουργία του ATLAS GPT (<https://www.atlasmeditech.com/atlasgpt/landing>), δηλαδή ένα εργαλείο LLM που αναπτύχθηκε με βάση το ChatGPT και εξειδικεύτηκε περαιτέρω σε νευροχειρουργικά δεδομένα.

Παρά το γεγονός ότι αυτά τα μοντέλα για την ανάπτυξη και εκπαίδευση τους απαιτούν εξειδικευμένο προσωπικό και υψηλό κόστος, (τάξης δισεκατομμυρίων δολαρίων για τα μεγάλα μοντέλα), τα περισσότερα απο αυτά στην τρέχουσα μορφή τους μπορούν να αναλύσουν με μεγάλη ακρίβεια την ιατρική πληροφορία και προσφέρουν σημαντικό πλεονέκτημα έναντι των αλγορίθμων μηχανικής εκμάθησης όπου πρέπει να εκπαιδευτούν σε εσωτερικό δείγμα ασθενών προτού να μπορέσουν να χρησιμοποιηθούν. Μέχρι σήμερα ή χρήση των LLM για τους ασθενείς με ΚΕΚ έχει ελάχιστα μελετηθεί [127,128].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της διατριβής είναι να εξεταστεί ο ρόλος κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων, κυρίως εξετάσεων ρουτίνας που λαμβάνονται με απλή αιμοληψία από το περιφερικό αίμα, και που χρησιμοποιούνται ευρέως στην καθημερινή κλινική πράξη. Η διατριβή αποσκοπεί στην μελέτη αυτών των παραμέτρων για τον επαναπροσδιορισμό του ρόλου τους ως πιθανούς βιοδείκτες σε ασθενείς με ΚΕΚ.

Πιο συγκεκριμένα θα πραγματοποιηθεί:

- 1) Διερεύνηση για την ύπαρξη δημογραφικών, κλινικοεργαστηριακών, και απεικονιστικών δεικτών που διαφέρουν ανάμεσα σε ασθενείς με ήπια ΚΕΚ από μέτρια/σοβαρή ΚΕΚ.
- 2) Αξιολόγηση της διαγνωστικής ακρίβειας των κλινικοεργαστηριακών παραμέτρων στην αναγνώριση τραυματικών ενδοκράνιων βλαβών στην Αξονική Τομογραφία ασθενών με ήπιες ΚΕΚ (GCS 13-15) που προσέρχονται στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ).
- 3) Αξιολόγηση των κλινικοεργαστηριακών παραμέτρων να διακρίνουν ανάμεσα σε ασθενείς με ΚΕΚ οποιασδήποτε βαρύτητας που έχουν βλάβες που χρήζουν άμεσης νευροχειρουργικής παρέμβασης.
- 4) Αξιολόγηση των παραμέτρων που μελετήθηκαν στην πρόβλεψη μείζονων επιπλοκών, και στην πρόβλεψη τόσο της συνολικής όσο και της νευρολογική έκβασης των ασθενών με μέτρια/σοβαρή ΚΕΚ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Παρότι μέχρι σήμερα έχουν μελετηθεί διάφοροι βιοδείκτες στο περιφερικό αίμα που να είναι χρήσιμοι στην διάγνωση και πρόγνωση των ασθενών με ΚΕΚ, όπως η S100, GFAP, UCH-L1, η μελέτη αυτών των δεικτών συνήθως απαιτεί εξειδικευμένα εργαστήρια και ειδικό εξοπλισμό για την μέτρηση τους που μπορεί να είναι δύσκολο να αξιολογηθούν στο σύνολο των ασθενών με ΚΕΚ που προσέχονται στα ΤΕΠ. Επιπλέον αυτός ο εξοπλισμός συνήθως δεν είναι διαθέσιμος στο σύνολο των υγειονομικών μονάδων που εξυπηρετούν επείγοντα περιστατικά (π.χ. κέντρα υγείας, αγροτικά ιατρεία). Για αυτόν τον λόγο, η χρήση αυτών των βιοδεικτών είναι περιορισμένη συνήθως σε εξειδικευμένα κέντρα και δε χρησιμοποιούνται ευρέως. Συνεπώς, η αναζήτηση κλινικοεργαστηριακών δεικτών ευρέως διαθέσιμων και χαμηλού κόστους μπορεί να βοηθήσει στην διαχείριση ασθενών με ΚΕΚ [109,110].

Σχεδιασμός μελέτης και συλλογή δεδομένων

Πραγματοποιήθηκε προοπτική μελέτη κοόρτης κατά το διάστημα τριών ετών (2022-2025) σε ασθενείς με ΚΕΚ που προσήλθαν στο ΤΕΠ ή εισήχθησαν στη Νευροχειρουργική Κλινική.

Καταγράφηκαν τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, ο μηχανισμός της κάκωσης, το επίπεδο συνείδησης όπως καθορίζεται από την Κλίμακα Γλασκώβης, η παρουσία συνοδών κακώσεων, καθώς και αν κρίθηκε αναγκαία η διασωλήνωση κατά την άφιξη του ασθενούς ή κατά την πορεία της νοσηλείας του. Επιπλέον, καταγράφηκαν αναλυτικά στοιχεία από το ιστορικό των ασθενών με συστηματικό τρόπο, τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων, οι δείκτες πηκτικότητας του

αίματος κατά την άφιξη και κατά την πορεία της νοσηλείας. Αξιολογήθηκαν δείγματα τα οποία συλλέχθηκαν εντός 24 ωρών από την κάκωση.

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αξονική τομογραφία εγκεφάλου, καταγράφονται αναλυτικά τα είδη των κακώσεων, η μετατόπιση των στοιχείων της μέσης γραμμής, καθώς και η επέκταση των αρχικών αιμορραγικών βλαβών σε σχέση με την είσοδο του ασθενούς στο νοσοκομείο.

Αναφορικά με τις θεραπευτικές παρεμβάσεις, καταγράφεται το είδος των επεμβάσεων, εφόσον πραγματοποιήθηκαν (π.χ. αποσυμπιεστική κρανιεκτομία, τοποθέτηση EVD). Τέλος, καταγράφονται οι ημέρες νοσηλείας του ασθενούς, η συνολική και νευρολογική πρόγνωση του ασθενούς, ο χρόνος παραμονής στον αναπνευστήρα και στη μονάδα εντατικής θεραπείας, καθώς και η παρουσία διαφόρων επιπλοκών κατά την πορεία της νοσηλείας.

Ανάλυση αποτελεσμάτων

Αφού ολοκληρώθηκε η συλλογή των δεδομένων, έγινε ανάλυση των βασικών δημογραφικών, κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών της κοόρτης, καθώς και των απεικονιστικών ευρημάτων, των θεραπευτικών παρεμβάσεων, και της πρόγνωσης των ασθενών.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε διαφορετικές υπό-ομάδες για την μελέτη καθεμίας απο τις τέσσερις διαφορετικές εκβάσεις. Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντική ανάλυση για κλινικές, απεικονιστικές, και εργαστηριακές παραμέτρους που είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις διαφορετικές υπό-ομάδες. Εκτός απο τις αρχικές παραμέτρους, πραγματοποιήθηκε συνδυασμός

παραμέτρων που έχουν περιγραφεί στην βιβλιογραφία όπως Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) και Platelet to Lymphocyte Ratio (PLR). Αφού ανευρέθηκαν παράμετροι που διαφοροποιούνταν σημαντικά μεταξύ των παρεμβάσεων πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση για να περιοριστεί η πιθανότητα συγχυτικών παραγόντων.

Παράγοντες που βρέθηκαν να έχουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση χρησιμοποιήθηκαν για ανάλυση ROC, και υπολογίστηκε η διαγνωστική τους ισχύ συμπεριλαμβανομένου ακρίβειας, ευαισθησίας, ειδικότητας, θετικής και αρνητικής προγνωστικής αξίας, καθώς και του AUC.

Ανάπτυξη προγνωστικών μοντέλων

Παράγοντες που βρέθηκαν να έχουν στατιστική σημαντικότητα κάτω από 0.05 χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη προγνωστικών μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης για την μελέτη των διαφόρων εκβάσεων. Η προγνωστική ισχύς αυτών των μοντέλων μελετήθηκε και συγκρίθηκε με αυτήν άλλων αλγορίθμων κλινικής απόφασης ή προγνωστικών συστημάτων που αναφέρονται στην βιβλιογραφία ή έχουν χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη.

Χρήση μεγάλων γλωσσικών μοντέλων για την διαλογή ασθενών με ΚΕΚ και την έκβαση ασθενών με μέτρια/βαριά ΚΕΚ.

Μελετήθηκε η χρήση του ChatGPT-4 στο να διακρίνει ανάμεσα σε ασθενείς με ήπια ΚΕΚ και ενδοκράνιο τραυματισμό, από αυτούς που δεν έχουν. Για την μελέτη του ChatGPT-4 χρησιμοποιήθηκαν ειδικά prompt που να συμπεριλαμβάνουν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα κλινικά συμπτώματα των ασθενών. Η καταγραφή των δεδομένων για την δημιουργία αλγορίθμου έγινε με την βοήθεια html, ώστε το prompt να εισάγεται απευθείας στο ChatGPT-4.

Το τμήμα του κειμένου που αφορά την αξονική τομογραφία και την έκβαση αφαιρείται, καθώς η αρχική σύνθεση του είναι να εξυπηρετεί μελλοντικές μελέτες που θα συμπεριλαμβάνουν και δεδομένα αξονικής τομογραφίας. Στην συνέχεια το prompt εισάγεται στο ChatGPT-4 και γίνονται δύο διαφορετικές ερωτήσεις με βάση το πλαίσιο λειτουργίας του ChatGPT-4, ως κλινικού ιατρού στο ΤΕΠ, καθώς και απάντηση με βάση την τρέχουσα βιβλιογραφία. Και στις δύο περιπτώσεις το ChatGPT-4 καλείται να απαντήσει με “1” αν πιστεύει ότι ο ασθενής έχει ενδοκράνιο τραυματισμό και “0” αν πιστεύει ότι δεν έχει. Τέλος έγινε σύνταξη ενός τρίτου prompt σχετικά με την σύσταση του ή όχι για πραγματοποίηση ΑΤ εγκεφάλου, και τα αποτελέσματα του ChatGPT-4, συγκρίθηκαν με αυτά του Canadian CT Head Rule. Η δομή των ερωτήσεων παρουσιάζεται στον Πίνακα 10. Η ανωνυμία των συμμετεχόντων, όσων αφορά τα προσωπικά τους στοιχεία, των μητρώων τους, καθώς και των ημερομηνιών εισαγωγής τους διασφαλίστηκε απόλυτα κατά την διάρκεια της μελέτης. Στα prompt τα δεδομένα δόθηκαν με την μορφή κωδικοποιημένων παραμέτρων, και όχι περιγραφικά, προκειμένου να διασφαλιστεί περαιτέρω η ανωνυμία των δεδομένων.

Πίνακας 10. Πίνακας με τα Prompt που χρησιμοποιήθηκαν στο ChatGPT-4 στη μελέτη για την διαλογή ασθενών στα ΤΕΠ.

<i>Σκοπός/Λειτουργία</i>	<i>Περιγραφή Prompt</i>	<i>Αναμενόμενη Απόκριση</i>
Σύσταση για αξονική τομογραφία (CT recommendation)	«Με βάση τα κλινικά δεδομένα που παρέχονται, θα συστήνατε τη διενέργεια αξονικής τομογραφίας εγκεφάλου για την εκτίμηση ενδεχόμενης ενδοκράνιας βλάβης στον παρόντα ασθενή που προσέρχεται στα επείγοντα;»	Διαδική απάντηση: “1” = Ναι, “0” = Όχι
Πρόβλεψη ενδοκράνιας κάκωσης - Προσομοίωση ιατρού ΤΕΠ	«Με βάση τα κλινικά δεδομένα που παρέχονται και εφαρμόζοντας την κλινική σας κρίση ως ιατρός επειγόντων, έχει ο ασθενής αυτός υποστεί τραυματική ενδοκράνια κάκωση;»	Διαδική απάντηση: “1” = Ναι, “0” = Όχι
Πρόβλεψη ενδοκράνιας κάκωσης - Μοντέλο βασισμένο σε κανόνες και τρέχουσα βιβλιογραφία	«Με βάση τα κλινικά δεδομένα που παρέχονται και εφαρμόζοντας μια προσέγγιση βασισμένη σε προκαθορισμένα κλινικά κριτήρια, έχει ο ασθενής αυτός υποστεί τραυματική ενδοκράνια κάκωση;»	Διαδική απάντηση: “1” = Ναι, “0” = Όχι

Τέλος για τους ασθενείς με μέτρια/βαριά ΚΕΚ, δημιουργήθηκε ένα prompt για την αξιολόγηση της λειτουργικής έκβασης με βάση το GOSE σκορ στους 6 μήνες από την κάκωση. Σε αυτό το prompt χρησιμοποιήθηκαν όλα τα δεδομένα εισόδου από το html μοντέλο συμπεριλαμβανομένου ΑΤ εγκεφάλου και αντιμετώπισης του ασθενούς. Η ερώτηση που έγινε στο Chat GPT-4 παρουσιάζεται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11. Σχεδιασμός ChatGPT-4 prompt για Πρόβλεψη λειτουργικής έκβασης στους 6 μήνες

<i>Σκοπός</i>	<i>Περιγραφή Prompt</i>	<i>Αναμενόμενη Απόκριση</i>
Πρόβλεψη λειτουργικής έκβασης στους 6 μήνες	«Με βάση τα κλινικά δεδομένα που παρέχονται κατά την εισαγωγή ποια αναμένεται να είναι η λειτουργική έκβαση του ασθενούς στους 6 μήνες σύμφωνα με την κλίμακα Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE);»	Αριθμητική απάντηση ομαδοποιημένα: “1” = κακή έκβαση (GOSE 1–4), “0” = καλή έκβαση (GOSE 5–8)

Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση (SD) ή διάμεσος. Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως συχνότητες και ποσοστά. Η ανάλυση καμπύλης ROC χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της διαγνωστικής απόδοσης κάθε μοντέλου. Οι διαφορές μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών αξιολογήθηκαν με το τεστ χ^2 (chi-square) ή το τεστ ακριβούς πιθανοφάνειας του Fisher (Fisher’s exact test). Διενεργήθηκε επίσης το τεστ Mann-Whitney ή t-test (δεδομένα που ακολουθούν την κανονική κατανομή) για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων ταξινόμησης των διαφορετικών μοντέλων σε συζευγμένα δεδομένα. Η κανονικότητα των συνεχών μεταβλητών ελέγχθηκε με τη δοκιμασία Shapiro–Wilk και με οπτική επιθεώρηση ιστογραμμάτων. Για την εκτίμηση της σχέσης μεταξύ ποσοτικών μεταβλητών που εμφάνιζαν περίπου κανονική κατανομή και γραμμική συσχέτιση χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης Pearson (r). Για μη κανονικά κατανομημένες ή διατεταγμένες (ordinal) μεταβλητές εφαρμόστηκε ο μη παραμετρικός συντελεστής συσχέτισης κατά Spearman (Spearman’s rho). Τιμή p μικρότερη του 0,05 θεωρήθηκε στατιστικώς σημαντική. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό JASP (έκδοση 0.19.3, University of Amsterdam, Netherlands).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά εντάχθηκαν στη μελέτη 137 ασθενείς με ΚΕΚ. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 60.3 έτη (95% Δ.Ε.: 56.5–64.02), ενώ η πλειοψηφία ήταν άνδρες (101, 73.7%), έναντι 36 γυναικών (26.3%).

Ο συχνότερος μηχανισμός τραυματισμού ήταν οι πτώσεις (n=97, 70.8%), εκ των οποίων οι 81 περιπτώσεις αφορούσαν πτώση εξ ιδίου ύψους και 16 πτώση από ύψος άνω του ενός μέτρου. Τροχαία ατυχήματα καταγράφηκαν σε 31 περιπτώσεις (22.6%), εκ των οποίων 7 περιπτώσεις αφορούσαν τροχαίο με μηχανισμό εκτόξευσης. Επιπλέον, 7 ασθενείς υπέστησαν κάκωση συνεπεία ξυλοδαρμού (5.1%), ενώ σε 2 περιπτώσεις (1.4%) η κάκωση οφειλόταν σε πλήξη της κεφαλής σε σταθερό αντικείμενο. Αναφορικά με τον τύπο της κάκωσης, οι περισσότεροι ασθενείς είχαν μεμονωμένη ΚΕΚ (119, 86.9%), ενώ 18 ασθενείς (13.1%) ήταν πολυτραυματίες.

Η εκτίμηση της νευρολογικής κατάστασης κατά την προσέλευση με την Κλίμακα Γλασκώβης έδειξε ότι οι 110 ασθενείς (80.3%) είχαν ήπια ΚΕΚ (GCS 13–15), 7 (5.1%) παρουσίαζαν μέτρια ΚΕΚ (GCS 9–12) και 20 (14.6%) είχαν σοβαρή ΚΕΚ (GCS 3–8). Ο μέσος χρόνος από τον τραυματισμό μέχρι την προσέλευση στο νοσοκομείο ήταν 68.8 λεπτά (95% Δ.Ε.: 58.6–78.8).

Όσον αφορά στα ακτινολογικά ευρήματα, τα συχνότερα ήταν το υποσκληρίδιο αιμάτωμα (45, 32.8%), οι εγκεφαλικές θλάσεις (42, 30.6%) , και τα κρανιακά κατάγματα (52, 37.9%). Υπαραχνοειδής αιμορραγία παρατηρήθηκε σε 34 περιπτώσεις (24.8%), ενώ επισκληρίδιο αιμάτωμα σε 11 (8.0%). Λιγότερο συχνά ευρήματα ήταν η ενδοκοιλιακή αιμορραγία (5, 3.6%), ο πνευμοεγκέφαλος (3, 2.2%), η τραυματική αξονική βλάβη (3, 2.2%) και η διάσειση χωρίς απεικονιστικά ευρήματα ενδοκράνιου τραυματισμού (4, 2.9%).

Νευροχειρουργική παρέμβαση κρίθηκε απαραίτητη σε 21 ασθενείς (15.3%), ενώ 23 ασθενείς (16.8%) νοσηλεύτηκαν σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Ο μέσος χρόνος παραμονής σε αναπνευστήρα για τους διασωληνωμένους ασθενείς ήταν 10 ημέρες (95% Δ.Ε.: 3.5–16.5).

Τέλος, η εκτίμηση της λειτουργικής έκβασης των ασθενών με μέτρια ή βαριά ΚΕΚ βάσει της κλίμακας GOSE (Glasgow Outcome Scale Extended) ανέδειξε ότι 5 ασθενείς είχαν καλή έκβαση (GOSE 7–8), 11 ασθενείς είχαν μέτρια λειτουργική αποκατάσταση (GOSE 4–6), ενώ 11 ασθενείς παρουσίασαν κακή έκβαση (GOSE 1–3).

Μία συνοπτική παρουσίαση των ευρημάτων παρουσιάζεται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12. Βασικά δημογραφικά, κλινικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΚΕΚ που συμπεριλήφθηκαν στην κοόρτη.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΤΙΜΗ
ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	137
ΗΛΙΚΙΑ	60.3 (95% Δ.Ε. 56.5-64.02)
ΦΥΛΟ	
ΑΝΔΡΑΣ	101 (73.7%)
ΓΥΝΑΙΚΑ	36 (26.3%)
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΡΑΥΜΑΤΟΣ	
ΠΤΩΣΗ	97 (70.8%)
Ι) ΠΤΩΣΗ ΕΞ ΙΔΙΟΥ	81
ΙΙ) ΠΤΩΣΗ ΠΑΝΩ ΑΠΟ ΈΝΑ ΜΕΤΡΟ	16
ΤΡΟΧΑΙΟ	31 (22.6%)
Ι) ΤΡΟΧΑΙΟ (ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΕΚΤΟΞΕΥΣΗΣ)	7
ΞΥΛΟΔΑΡΜΟΣ	7 (5.1%)
ΠΛΗΞΗ ΚΕΦΑΛΗΣ ΣΕ ΣΤΑΘΕΡΟ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ	2 (1.4%)
ΤΥΠΟΣ ΚΑΚΩΣΗΣ:	
i) ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΗ	119 (86.9%)
ii) ΠΟΛΥΤΡΑΥΜΑΤΙΑΣ	18 (13.1%)
ΚΛΙΜΑΚΑ ΓΛΑΣΚΟΒΗΣ:	
15-13	110 (80.3%)
12-9	7 (5.1%)
8-3	20 (14.6%)
ΧΡΟΝΟΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΤΡΑΥΜΑΤΙΣΜΟ	68.8 ΛΕΠΤΑ (95% Δ.Ε. 58.6-78.8)
ΤΥΠΟΙ ΚΑΚΩΣΕΩΝ	
ΥΠΟΣΚΛΗΡΙΔΙΟ ΑΙΜΑΤΩΜΑ	45 (32.8%)
ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟ ΑΙΜΑΤΩΜΑ	11 (8.0%)
ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΘΛΑΣΕΙΣ	42 (30.6%)
ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	34 (24.8%)
ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΑΞΟΝΙΚΗ ΒΛΑΒΗ	3 (2.2%)
ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	5 (3.6%)
ΚΑΤΑΓΜΑ ΚΡΑΝΙΟΥ	52 (37.9%)
ΠΝΕΥΜΕΓΚΕΦΑΛΟΣ	3 (2.2%)
ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	21 (15.3%)
ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΕ ΜΕΘ	23 (16.8%)
ΧΡΟΝΟΣ ΠΑΡΑΜΟΝΗΣ ΣΕ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ	10 (95% Δ.Ε. 3.5-16.5)
ΕΚΒΑΣΗ (GOSE) ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΕΤΡΙΑ/ΒΑΡΙΑ ΚΕΚ	(ΣΥΝΟΛΟ 27 ΑΣΘΕΝΩΝ)
7-8	5
4-6	11
1-3	11

- 1) Διερεύνηση για την ύπαρξη δημογραφικών, κλινικών, και απεικονιστικών δεικτών που διαφέρουν ανάμεσα σε ασθενείς με ήπια ΚΕΚ (GCS13-15) από μέτρια/σοβαρή ΚΕΚ (3-12).

Η μέση ηλικία ήταν 60.1 ± 21.5 έτη για την ήπια ομάδα και 60.4 ± 24.5 έτη για την ομάδα της μέτριας/σοβαρής ΚΕΚ, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.95$). Η χρήση αντιπηκτικών ή αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων καταγράφηκε σε 38/110 ασθενείς (34.5%) με ήπια ΚΕΚ και σε 18/27 (66.7%) με μέτρια/σοβαρή ΚΕΚ, με στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.0023$). Αναφορικά με τον μηχανισμό τραυματισμού, σοβαρός μηχανισμός (σύμφωνα με τα κριτήρια του Canadian CT Head Rule) καταγράφηκε σε 20/110 (18.2%) ασθενείς με ήπια ΚΕΚ και 13/27 (48.1%) με μέτρια/σοβαρή ΚΕΚ ($p < 0.00001$). Πολλαπλές κακώσεις (εξωκρανιακές) αναφέρθηκαν σε 8/110 (7.3%) ασθενείς της ήπιας ομάδας ΚΕΚ και 9/27 (33.3%) της μέτριας/σοβαρής ($p < 0.00001$).

Στην απεικονιστική ανάλυση, ενδοκοιλιακή αιμορραγία παρατηρήθηκε σε 3/110 (2.7%) ασθενείς με ήπια ΚΕΚ και σε 10/27 (37.0%) με σοβαρή ΚΕΚ ($p < 0.00001$). Υποσκληρίδιο αιμάτωμα (SDH) καταγράφηκε σε 30/110 (27.3%) ασθενείς στις ήπιες ΚΕΚ και σε 15/27 (55.6%) ασθενείς στις μέτριες/σοβαρές ($p = 0.0050$), ενώ το μέσο πάχος του SDH ήταν 3.96 mm στις ήπιες και 15 mm στις σοβαρές ($p < 0.00001$). Θλάσεις εντοπίστηκαν σε 31/110 (28.2%) και 11/27 (40.7%) αντίστοιχα ($p = 0.20$), ωστόσο το μέγεθος των θλάσεων ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στους ασθενείς με σοβαρή ΚΕΚ ($p = 0.00125$). Υπαραχνοειδής αιμορραγία καταγράφηκε σε 30/110 (27.3%) έναντι 7/27 (25.9%) χωρίς στατιστική διαφορά ($p = 0.88$). Επισκληρίδιο αιμάτωμα (EDH) παρατηρήθηκε σε 7/110 (6.4%) στην ήπια και 5/27 (18.5%) ασθενείς της σοβαρής ομάδας ΚΕΚ ($p = 0.13$). Τέλος, κατάγματα κρανίου παρατηρήθηκαν σε

13/110 (11.8%) των ασθενών με ήπια ΚΕΚ και σε 9/27 (33.3%) των ασθενών με μέτρια/σοβαρή ΚΕΚ ($p = 0.0054$).

Όσον αφορά τα εργαστηριακά ευρήματα κατά την εισαγωγή των ασθενών, αιματολογικοί και βιοχημικοί δείκτες παρουσίασαν σημαντικά αυξημένες ή μειωμένες τιμές στους ασθενείς με μέτρια/σοβαρή ΚΕΚ. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης απεικονίζονται στον πίνακα 13.

Άλλοι δείκτες, όπως η αιμοσφαιρίνη, η κρεατινίνη, ο αριθμός μονοκύτταρων, η CRP, το νάτριο (Na), τα αιμοπετάλια (PLT), και η ουρία, δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων ($p > 0.05$). Οι τιμές των παραμέτρων, με τις μονάδες μέτρησης τους επίσης συνοψίζονται στον Πίνακα 13.

Προκειμένου να διερευνηθεί αν η APTT επηρεάζεται από λήψη αντιπηκτικών έγινε ξεχωριστή ανάλυση αποκλείοντας τους ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή, και ανευρέθηκε ότι η τιμή του APTT κατά την άφιξη του ασθενούς παρέμενε υψηλότερη σε ασθενείς με βαριά ΚΕΚ σε σχέση με αυτούς με ήπια/μέτρια ΚΕΚ (26.7 vs 32.3, $p < 0.0001$). Παρομοίως, η τιμή της γλυκόζης αίματος παρέμεινε σημαντική μετά την εξαίρεση ασθενών που είχαν προηγούμενο ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη ή ακραίων τιμών γλυκόζης αίματος κατά την εισαγωγή τους (>300).

Πίνακας 13. Τιμές εργαστηριακών παραμέτρων εισαγωγής.

Παράμετρος	Μέση Τιμή Ήπιες ΚΕΚ (95% ΔΕ)	Μέση Τιμή Μέτριων/Σοβαρών ΚΕΚ (95% ΔΕ)	p-value
AST (IU/L)	30.06 (26.24-33.88)	53.20 (36.44-69.96)	<0.0001
INR	1.07 (1.00-1.14)	1.29 (1.04-1.55)	0.00018
PT (Prothrombin Time) (sec)	14.39 (13.10-15.68)	17.81 (13.61-22.01)	0.00062
Glucose (mg/dl)	132.47 (122.40-142.54)	153.96 (138.66-169.27)	0.00153
APTT (sec)	27.50 (26.84-28.16)	31.14 (28.17-34.11)	0.00390
Lymphocyte (cell count/ $10^3/\mu\text{L}$)	1.95 (1.67-2.24)	1.49 (0.90-2.08)	0.00509
Neutrophil (cell count/ $10^3/\mu\text{L}$)	8.96 (7.86-10.06)	11.43 (9.55-13.31)	0.00543
K (mEq/L)	4.14 (4.06-4.23)	3.95 (3.66-4.24)	0.00653
Eosinophile (cell count $10^3/\mu\text{L}$)	0.13 (0.07-0.18)	0.06 (0.02-0.10)	0.00759
ALT (IU/L)	27.31 (23.65-30.96)	54.36 (31.28-77.44)	0.00802
CK (IU/L)	219.74 (158.70-280.78)	474.16 (213.58-734.73)	0.01536
Hemoglobin (g/dl)	13.20 (12.75-13.66)	12.50 (11.72-13.27)	0.08806
Creatinine (mg/dl)	0.98 (0.89-1.07)	0.92 (0.72-1.11)	0.09527
Monocyte ($10^3/\text{mL}$)	0.60 (0.51-0.69)	0.63 (0.51-0.75)	0.13863
RDW-SD	43.55 (42.52-44.57)	44.60 (39.63-49.57)	0.15124
ALP (IU/L)	67.68 (57.57-77.79)	69.21 (59.15-79.26)	0.22647
MCV (fl)	167.19 (11.96-322.43)	87.62 (81.60-93.64)	0.24796
Troponin	68.88 (-8.30-146.05)	101.79 (-92.43-296.01)	0.34180
C-Reactive Protein (CRP) Ποσοτική	9.89 (3.89-15.88)	6.09 (3.68-8.49)	0.45151
MCH (pg)	29.77 (29.04-30.50)	30.08 (28.88-31.29)	0.49518
Na (mEq/l)	137.68 (137.17-138.19)	138.04 (137.02-139.06)	0.54328
D-Dimer	6.33 (3.37-9.29)	9.16 (-6.02-24.34)	0.66081
Baseophils ($10^3/\mu\text{L}$)	0.04 (0.03-0.04)	0.04 (0.02-0.05)	0.68330
Platelet (cell count/ $10^3/\mu\text{L}$)	224.11 (211.48-236.74)	219.30 (190.56-248.03)	0.83789
Urea (mg/dl)	38.35 (35.01-41.69)	39.96 (31.23-48.69)	0.98481

Ωστόσο, για την εκτίμηση δημογραφικών και κλινικών παραμέτρων που θα μπορούσαν να επηρεάζουν τις εργαστηριακές τιμές των παραμέτρων, ως συγχυτικοί παράγοντες, πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση σε ασθενείς που δεν είχαν προηγούμενο ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, ακραίων τιμών γλυκόζης (>250), ιστορικό λήψης αντιπηκτικών φαρμάκων, καθώς και ιστορικό αιματολογικών διαταραχών (π.χ. αιματολογικά νεοπλάσματα). Συνεπώς οι παράμετροι που μελετήθηκαν ήταν ο μηχανισμός της κάκωσης (σοβαρός η μη βάση κριτηρίων CCHR), αν η κάκωση κεφαλής ήταν μεμονωμένη ή ο ασθενής ήταν πολυτραυματίας, οι εργαστηριακές τιμές εισαγωγής γλυκόζης, CK, Ουδετερόφιλων (Neut), Λεμφοκυττάρων, Ηωσινοφιλών, AST, ALT, καλίου (K), INR και APTT. Ο χρόνος προθρομβίνης δεν χρησιμοποιήθηκε καθώς συσχετίζεται άμεσα με το INR, το οποίο εισήχθησε στην πολυπαραγοντική ανάλυση.

Τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης παρουσιάζονται παρακάτω:

Σύνοψη μοντέλου - GCS AT EMERGENCY DEPARTMENT

Model	Deviance	AIC	BIC	df	ΔX^2	p	McFadden R ²	Nagelkerke R ²	Tjur R ²	Cox & Snell R ²
M ₀	84.272	86.272	88.629	77			0.000		0.000	
M ₁	21.758	51.758	87.108	63	62.514	< .001	0.742	0.835	0.742	0.551

Coefficients

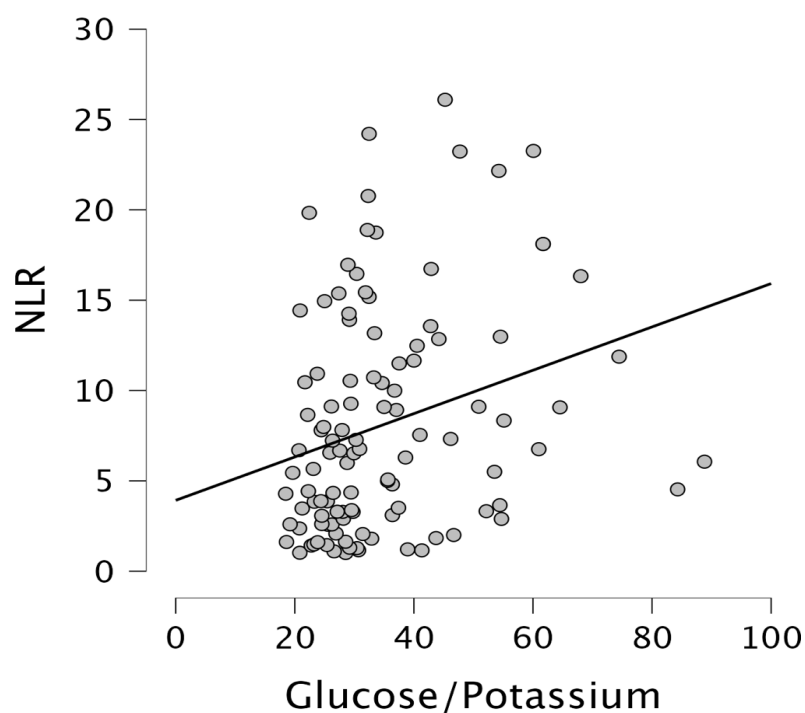
Model		Estimate	Standard Error	z	Wald Test		
					Wald Statistic	df	p
M ₀	(Intercept)	-1.204	0.269	-4.480	20.071	1	< .001
M ₁	(Intercept)	-28.367	12.638	-2.245	5.038	1	0.025
	MECHANISM OF INJURY (Non_severe)	22.039	5060.360	0.004	1.897×10 ⁻⁵	1	0.997
	MECHANISM OF INJURY (Severe)	6.593	2.996	2.200	4.841	1	0.028
	ISOLATED VS MULTI TRAUMA (ISOLATED)	-10.048	7507.163	-0.001	1.792×10 ⁻⁶	1	0.999
	ISOLATED VS MULTI TRAUMA (MULTI)	-4.477	2.785	-1.608	2.585	1	0.108
	Glc	0.058	0.029	1.995	3.982	1	0.046
	CK	0.002	0.006	0.246	0.060	1	0.806
	Neut	0.524	0.259	2.026	4.103	1	0.043
	Lymph	1.835	1.270	1.445	2.088	1	0.148
	ALT	0.075	0.054	1.381	1.907	1	0.167
	AST	0.006	0.063	0.098	0.010	1	0.922
	INR	3.494	2.325	1.502	2.257	1	0.133
	EOS	-12.226	14.060	-0.870	0.756	1	0.385
	K	0.140	1.231	0.113	0.013	1	0.910

Ανάλυση δευτερογενών παραμέτρων: Οι παρακάτω δείκτες (Πίνακας 14) προέκυψαν από συνδυασμό αρχικών αιματολογικών και βιοχημικών παραμέτρων, και χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της σχέσης τους με τη βαρύτητα της ΚΕΚ. Οι δείκτες αυτοί μελετήθηκαν στο σύνολο των ασθενών.

Πίνακας 14. Μελέτη δεικτών που προκύπτουν από τον συνδυασμό εργαστηριακών παραμέτρων ασθενών με ΚΕΚ.

Δείκτης	Μέση Τιμή Ηπιας ΚΕΚ (95% Δ.Ε.)	Μέση Τιμή Μέτριες/Σοβαρές ΚΕΚ (95% Δ.Ε.)	p-value
Τιμή γλυκόζης προς κάλιο (GPR)	32.80(30.08-35.51)	40.01(35.19-45.00)	0.001
Συγκέντρωση Γλυκόζης προς Λεμφοκύτταρα (GLR)	109.55 (91.21–127.90)	212.71 (144.98–280.44)	0.001
Ουδετερόφιλα προς Λεμφοκύτταρα (NLR)	7.47 (6.18–8.76)	17.25 (10.79–23.70)	0.00092
Αιμοπετάλια προς Λεμφοκύτταρα (PLR)	163.06 (143.64–182.48)	277.63 (191.54–363.72)	0.00743
Systemic Immune- Inflammation Index (SII) (Neutrophils × Platelets / Lymphocytes)	1648.85 (1270.72–2026.99)	3733.35 (2276.86–5189.83)	0.001

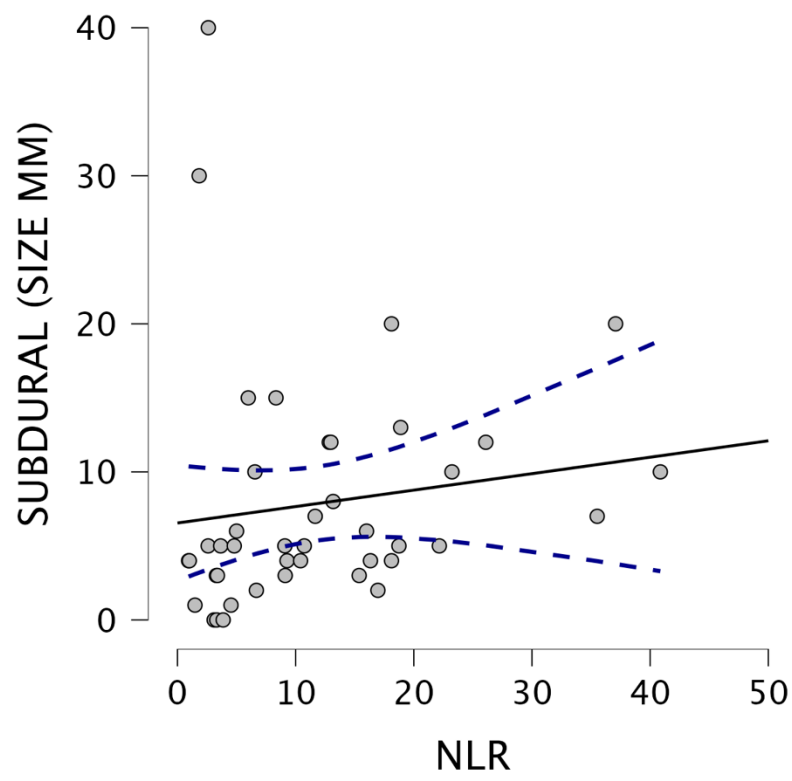
Η ανάλυση συσχέτισης Spearman's (μη κανονική κατανομή των παραμέτρων, Shapiro-wilk $p < 0.01$) μεταξύ του λόγου ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα (NLR) και του λόγου γλυκόζης προς κάλιο (GPR), μετά τον αποκλεισμό ακραίων τιμών με τη μέθοδο IQR, ανέδειξε θετική και στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($\rho = 0,26$, $p = 0,009$). Το αποτέλεσμα αυτό υποδηλώνει ότι υψηλότερες τιμές NLR σχετίζονται με αυξημένο λόγο γλυκόζης/καλίου, αν και η ισχύς της συσχέτισης είναι μέτρια.



Μεταξύ των ασθενών με μεμονωμένες κακώσεις κεφαλής και απεικονιστικά ευρήματα, παρατηρήθηκε ότι οι μέσες τιμές (11.66 vs 7.94) NLR ήταν υψηλότερες σε ασθενείς με υποσκληρίδιο αιμάτωμα συγκριτικά με όλες τις υπόλοιπες κατηγορίες κακώσεων (Mann-Whitney $U=1257$, $p=0.011$). Οι υπόλοιπες συγκρίσεις για τα υπόλοιπα ευρήματα, οδήγησαν σε μη στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις.

Επιπλέον, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση (Spearman's $\rho=0.363$, $p=0.018$) μεταξύ του μεγέθους του υποσκληριδίου αιματώματος και των τιμών NLR (μη κανονική κατανομή δεδομένων, Shapiro-wilk $p<0.01$).

NLR vs. SUBDURAL (SIZE MM)



- 2) Αξιολόγηση τις διαγνωστικής ακρίβειας των κλινικοεργαστηριακών παραμέτρων στην αναγνώριση τραυματικών ενδοκράνιων βλαβών στην Αξονική Τομογραφία ασθενών με ήπιες ΚΕΚ (GCS 13-15) που προσέρχονται στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ). Τα βασικά δημογραφικά και κλινικά των ασθενών με ήπια ΚΕΚ περιγράφονται στον πίνακα 15.

Πίνακας 15. Πίνακας βασικών δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών ασθενών με ήπια ΚΕΚ.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΣΥΝΟΛΙΚΑ	ΘΕΤΙΚΗ ΑΞΟΝΙΚΗ	ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΑΞΟΝΙΚΗ	p-value
ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	110	94	16	
ΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ	60.1	60.7	57.1	0.92
ΦΥΛΟ				
ΑΝΤΡΑΣ	83	74	9	0.053
ΓΥΝΑΙΚΑ	27	20	7	
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΚΑΚΩΣΗΣ (ΒΑΣΗ CANADIAN CT HEAD RULE)				
ΣΟΒΑΡΟΣ	37	30	7	0.35
ΜΗ ΣΟΒΑΡΟΣ	73	64	9	
ΛΗΨΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΟΥ	34	31	3	0.25
ΛΗΨΗ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΟΥ	21	18	3	0.97
ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ				
ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ	74	68	6	0.006
ΝΑΥΤΙΑ	92	85	7	<0.001
ΕΜΕΤΟΙ (>1)	77	74	3	<0.001
ΑΠΩΛΕΙΑ ΣΥΝΕΙΔΗΣΗΣ	84	81	3	<0.001
ΠΕΡΙΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΑΜΝΗΣΙΑ	31	29	2	0.131
ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ ΒΑΣΕΩΣ ΚΡΑΝΙΟΥ	7	7	0	n/a

Ο πίνακας που να περιγράφει την ανάλυση των εργαστηριακών παραμέτρων και την σύγκριση ανάμεσα τις υποομάδες θετική και αρνητική αξονική ασθενών με ήπια ΚΕΚ περιγράφεται παρακάτω.

Πίνακας 16. Σύγκριση εργαστηριακών παραμέτρων σε ασθενείς με ήπιες ΚΕΚ.

Παράμετρος	Θετική ΑΤ εγκεφάλου (95% Δ.Ε.)	Αρνητική ΑΤ εγκεφάλου (95% Δ.Ε.)	p-value
Γλυκόζη (mg/dL)	125.25 (±53.28)	133.70 (±53.48)	0.340
Κινάση Κρεατίνης – CK (U/L)	119.08 (±73.78)	238.61 (±285.84)	0.081
Τροπονίνη (ng/L)	8.14 (±8.43)	55.59 (±218.08)	0.519
Αιμοπετάλια ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	229.88 (±86.64)	223.12 (±62.99)	0.952
Χρόνος Προθρομβίνης – PT (sec)	15.86 (±9.83)	13.91 (±3.15)	0.085
APTT (sec)	28.72 (±2.43)	27.24 (±2.68)	0.066
Διεθνής Ομαλοποιημένος Λόγος – INR	1.17 (±0.67)	1.05 (±0.17)	0.057
Μέσος Όγκος Ερυθρών – MCV (fL)	86.64 (±7.55)	180.90 (±888.58)	0.197
Κατανομή Όγκου Ερυθρών – RDW-SD (fL)	42.70 (±3.99)	43.31 (±6.48)	0.462
Ουδετερόφιλα ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	6.46 (±2.76)	9.53 (±5.95)	0.009
Λεμφοκύτταρα ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	2.03 (±1.40)	1.93 (±1.44)	0.614
Ηωσινόφιλα ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.19 (±0.25)	0.12 (±0.29)	0.174
Βασεόφιλα ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.04 (±0.02)	0.04 (±0.03)	0.528
Μέση Περιεκτικότητα Αιμοσφαιρίνης – MCH (pg)	28.51 (±3.32)	29.86 (±3.47)	0.157
Αιμοσφαιρίνη – Hb (g/dL)	12.61 (±2.19)	13.42 (±2.05)	0.147
Κάλιο – K ⁺ (mmol/L)	4.18 (±0.36)	4.15 (±0.44)	0.989
Νάτριο – Na ⁺ (mmol/L)	137.06 (±2.54)	136.33 (±14.35)	0.201
Μονοκύτταρα ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.52 (±0.24)	0.66 (±0.64)	0.251
Κρεατινίνη (mg/dL)	0.94 (±0.37)	0.99 (±0.48)	0.558
Ουρία (mg/dL)	42.56 (±19.31)	37.39 (±15.92)	0.361
C-Αντιδρώσα Πρωτεΐνη – CRP (ποσοτική)	3.00 (±1.16)	10.65 (±19.62)	0.305
Αμινοτρανσφεράση Αλανίνης – ALT (U/L)	27.07 (±13.53)	27.22 (±18.52)	0.597
Ασπαρτική Αμινοτρανσφεράση – AST (U/L)	25.21 (±8.20)	30.87 (±19.82)	0.159

Στην συνέχεια και αφού από την ανάλυση αφαιρέθηκαν 13 ασθενείς με γνωστό ιστορικό Σακχαρώδη Διαβήτη, ακραίες τιμές σακχάρου (>250), και αιματολογικά νοσήματα, που θα μπορούσαν να επηρεάζουν τα αποτελέσματα, έγινε υπολογισμός εκ νέου των εργαστηριακών παραμέτρων καθώς και των παραμέτρων που προκύπτουν από συνδυασμό των αρχικών δεδομένων και είχαν στατιστική σημαντικότητα (Πίνακες 17 και 18).

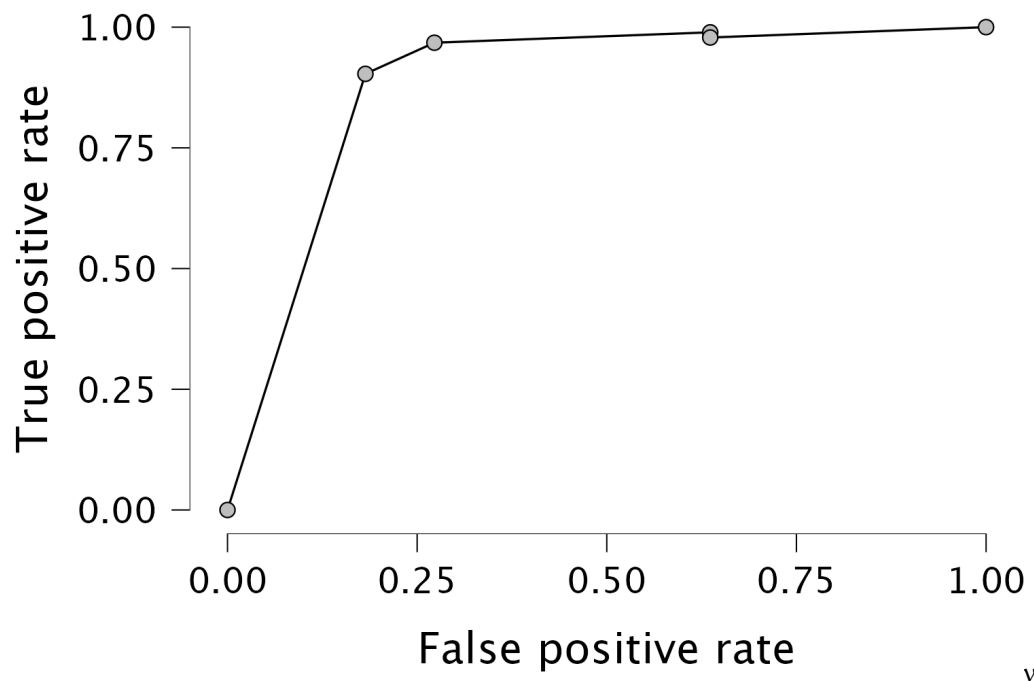
Πίνακας 17. Πίνακας υπολογισμού δεδομένων ύστερα από αφαίρεση 13 ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και αιματολογικά νοσήματα.

Παράμετρος	Αρνητική AT εγκεφάλου (95% Δ.Ε.)	Θετική AT εγκεφάλου (95% Δ.Ε.)	p-value
Γλυκόζη (mg/dL)	94.86 (80.02–109.69)	133.70 (122.89–144.51)	0.01578
Κινάση Κρεατίνης (CK, U/L)	150.80 (65.56–236.04)	238.61 (168.58–308.64)	0.74590
Τροπονίνη (ng/L)	10.63 (-4.16–25.43)	55.59 (-3.68–114.87)	0.62978
Αιμοπετάλια ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	196.57 (153.48–239.67)	223.12 (210.32–235.92)	0.33404
Χρόνος Προθρομβίνης (PT, sec)	12.98 (12.04–13.92)	13.91 (13.23–14.58)	0.19616
APTT (sec)	27.84 (26.08–29.60)	27.24 (26.66–27.82)	0.47107
Διεθνής Ομαλοποιημένος Λόγος (INR)	0.98 (0.91–1.05)	1.05 (1.01–1.09)	0.21295
Μέσος Όγκος Ερυθρών (MCV, fL)	86.33 (82.52–90.14)	180.90 (1.27–360.54)	0.13247
Κατανομή Όγκου Ερυθρών (RDW, %)	41.46 (39.60–43.31)	43.30 (41.93–44.68)	0.26933
Ουδετερόφιλα ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	4.64 (3.69–5.60)	9.52 (8.32–10.73)	0.00096
Λεμφοκύτταρα ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	2.83 (1.55–4.11)	1.93 (1.64–2.22)	0.10281
Ηωσινόφιλα ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.19 (0.04–0.33)	0.12 (0.06–0.17)	0.02522
Βασεόφιλα ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.04 (0.02–0.05)	0.04 (0.03–0.04)	0.76927
Μέση Περιεκτικότητα Αιμοσφαιρίνης (MCH, pg)	28.84 (27.21–30.48)	29.86 (29.16–30.56)	0.22612
Αιμοσφαιρίνη (Hb, g/dL)	12.30 (11.22–13.38)	13.42 (13.00–13.83)	0.08091
Κάλιο (mmol/L)	4.19 (3.86–4.51)	4.15 (4.06–4.24)	0.97305
Νάτριο (mmol/L)	138.29 (136.12–140.45)	136.33 (133.43–139.23)	0.67101
Μονοκύτταρα ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.51 (0.33–0.70)	0.66 (0.53–0.79)	0.46648
Κρεατίνη (mg/dL)	0.76 (0.56–0.96)	0.99 (0.89–1.09)	0.05163
Ουρία (mg/dL)	36.57 (22.85–50.29)	37.39 (33.94–40.84)	0.72577
C-Αντιδρώσα Πρωτεΐνη (CRP, mg/L)	3.00 (1.04–4.96)	10.65 (4.24–17.06)	0.46712
Αμινοτρανσφεράση Αλανίνης (ALT, U/L)	27.00 (16.69–37.31)	27.22 (23.21–31.23)	0.78458
Ασπαρτική Τρανσαμινάση (AST, U/L)	21.67 (16.85–26.49)	30.87 (26.58–35.16)	0.06457

Στην συνέχεια χρησιμοποιώντας τις τιμές των πρωτογενών παραμέτρων που είχαν $p < 0.05$, πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση τις 97 ασθενείς που παρέμειναν μετά τον αποκλεισμό των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και αιματολογικά νοσήματα. Αυτές οι παράμετροι είναι η κεφαλαλγία, έμετοι, απώλεια συνείδησης, τιμή γλυκόζης και απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων. Η ναυτία, παρότι στατιστικά σημαντική, αποκλείστηκε από την μελέτη λόγω ότι το σύμπτωμα σχετίζεται άμεσα με τον έμετο, οπότε θα επηρέαζε το τελικό αποτέλεσμα. Για τον ίδιο λόγο δεν χρησιμοποιήθηκαν παράμετροι που προέκυψαν από τον συνδυασμό των πρωτογενών παραμέτρων (NLR κλπ).

Από την πολυπαραγοντική ανάλυση οι παράγοντες που παρέμειναν σημαντικοί ήταν η απώλεια συνείδησης ($p=0.03$) και ο αριθμός των ουδετερόφιλων ($p=0.048$). Οι υπόλοιποι παράγοντες δεν παρέμειναν στατιστικά σημαντικοί. Συνολικά το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης, είχε διαγνωστική ακρίβεια 92.3% για την διάκριση ασθενών με θετική και αρνητική αξονική, $AUC=0.965$, ευαισθησία 96.8%, και ειδικότητα 54.5%. Η καμπύλη ROC του μοντέλου παρουσιάζεται παρακάτω.

Εικόνα 1. Καμπύλη ROC μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης ασθενών με ήπια ΚΕΚ.



Πίνακας 18. Πίνακας σύγκρισης παραμέτρων που προκύπτουν από τον συνδυασμό εργαστηριακών παραμέτρων.

Παράμετρος	Αρνητική ΑΤ εγκεφάλου	Θετική ΑΤ εγκεφάλου	P value
(Δείκτης ουδετερόφιλων προς λεμφοκυττάρων) NLR	2.29 (1.04–3.53)	7.67 (6.33–9.00)	0.00209
Δείκτης PLR (Αιμοπετάλια / Λεμφοκύτταρα)	88.17 (56.46–119.88)	163.51 (143.00–184.03)	0.02843
Λόγος Γλυκόζης τις Κάλιο (GPR)	22.85 (19.06–26.63)	32.66 (29.91–35.40)	0.01925

Επιπλέον πραγματοποιήθηκε ανάλυση ROC για καθεμία από τις παραμέτρους που προέκυψαν τις τον συνδυασμό των πρωτογενών παραμέτρων και υπολογίστηκε η διαγνωστική

τις ισχύ, χρησιμοποιώντας το cut-off που προκύπτει από τον Youden Index. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης απεικονίζονται στον πίνακα 19.

Πίνακας 19. Ανάλυση ROC παραμέτρων που προέκυψαν από τον συνδυασμό των πρωτογενών δεδομένων ασθενών με ήπιες ΚΕΚ για την διάκριση μεταξύ θετικής και αρνητικής αξονικής για ενδοκράνιο τραυματισμό.

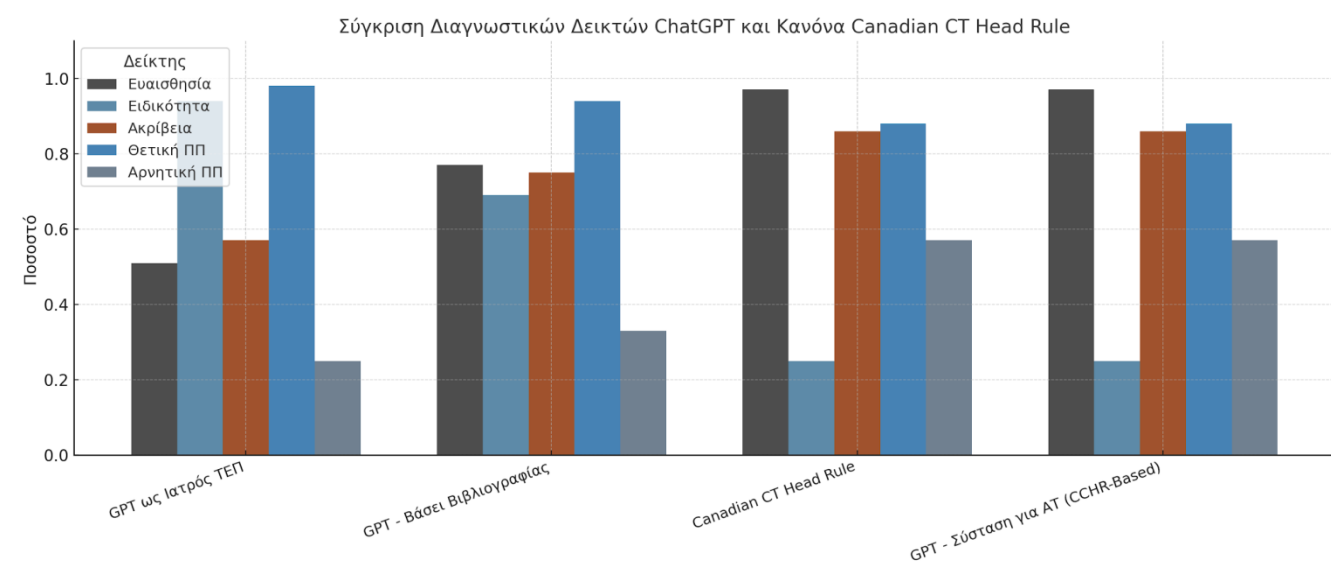
Δείκτης	Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC)	Τιμή ορίου (Youden index) (cut-off)	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	Ακρίβεια (%)
Λόγος Ουδετερόφιλων προς Λεμφοκύτταρα (NLR)	0.649	2.14	85.9	40	79.4
Λόγος Αιμοπεταλίων προς Λεμφοκύτταρα (PLR)	0.532	42.63	98.9	13.3	86.9
Λόγος Γλυκόζης προς Λεμφοκύτταρα (GLR)	0.544	48.58	73.9	40	69.2
Λόγος Γλυκόζης προς Κάλιο (GPR)	0.55	30.68	41.3	80	46.7%

Τέλος, έγινε ανάλυση τις προγνωστικής ισχύος του ChatGPT-4 για την πρόβλεψη ενδοκράνιας κάκωσης, και την σύσταση για ΑΤ εγκεφάλου, και σύγκριση τις αποτελεσματικότητας του με το Canadian CT Head Rule. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης απεικονίζονται στον πίνακα 20 και στην εικόνα 2.

Πίνακας 20. Ανάλυση του ChatGPT-4 ως εργαλείο Triage ασθενών με ήπιες ΚΕΚ που προσέρχονται στα ΤΕΠ.

Μοντέλο	Εναισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	Ακρίβεια (%)	AUC	ΘΠΠ (%)	ΑΠΠ (%)
GPT ως Ιατρός ΤΕΠ για πρόβλεψη ενδοκράνιου τραυματισμού	51	94	57	0.84	98	25
GPT – Βάσει Βιβλιογραφίας για πρόβλεψη ενδοκράνιου τραυματισμού	77	69	75	0.8	94	33
Canadian CT Head Rule	97	25	86	0.61	88	57
GPT – Σύσταση για ΑΤ (CCHR-Based)	97	25	86	0.61	88	57

Εικόνα 2. Γράφημα απόδοσης του ChatGPT-4 ως εργαλείο για την διαλογή ασθενών με ήπια ΚΕΚ στα ΤΕΠ.



- 3) Αξιολόγηση των κλινικοεργαστηριακών παραμέτρων να διακρίνουν ανάμεσα σε ασθενείς με ΚΕΚ οποιασδήποτε βαρύτητας που έχουν ενδοκράνιες βλάβες που χρήζουν άμεσης χειρουργική παρέμβασης.

Αναφορικά με την ικανότητα των βιοδεικτών να προβλέπουν την ανάγκη για πραγματοποίησης νευροχειρουργικής παρέμβασης σε ασθενείς με ΚΕΚ, έγινε ανάλυση αρχικά στο σύνολο των ασθενών, για την εύρεση δημογραφικών και κλινικών παραμέτρων που να διαφοροποιούνται σημαντικά σε ασθενείς με ΚΕΚ που έχριζαν νευροχειρουργικής παρέμβασης..

Από το σύνολο των κατηγορικών μελετών, το φύλο των ασθενών ($p=0.248$), η βαρύτητα τις κάκωσης ($p=0.45$), η φύση τις κάκωσης (μεμονωμένη κάκωση κεφαλής ή πολυτραυματίας), και η λήψη αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων ($p=0.739$) δεν συσχετίστηκαν με την ανάγκη για χειρουργική παρέμβαση. Ωστόσο, η κορική κατάσταση (ισοκορικός ή ανισοκορικός ασθενής) ($p<0.01$), και η λήψη αντιπηκτικών φαρμάκων συσχετίστηκε σημαντικά ($p<0.01$) με την ανάγκη για χειρουργική παρέμβαση.

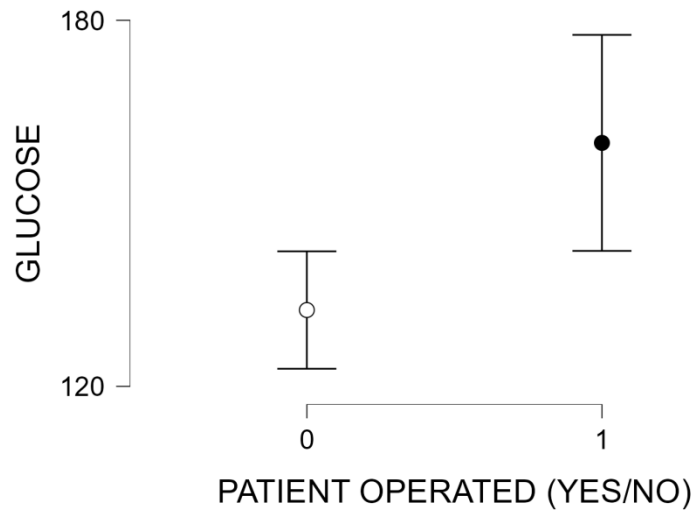
Στην συνέχεια αναλύθηκαν οι συνεχόμενες μεταβλητές με την χρήση του τεστ Mann-Whitney. Τα αποτελέσματα τις στατιστικής ανάλυσης περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 21). Οι παράμετροι που βρέθηκαν να συσχετίζονται σημαντικά με την ανάγκη για πραγματοποίησης χειρουργικής παρέμβασης ήταν η κλίμακα τις Γλασκώβης ($p<0.01$), τα επίπεδα τις γλυκόζης στο αίμα ($p<0.01$) (Εικόνα 3), η CK ($p=0.023$), το PT ($p<0.01$), APTT ($p=0.027$), το INR ($p<0.01$), ο απόλυτος αριθμός NEU ($p<0.001$) (Εικόνα 4), LYM ($p<0.001$), EOS ($p=0.006$), η συγκέντρωση K ($p=0.011$), καθώς και η AST ($p<0.001$).

Πίνακας 21. Σύγκριση συνεχόμενων μεταβλητών με χρήση τεστ Mann-Whitney

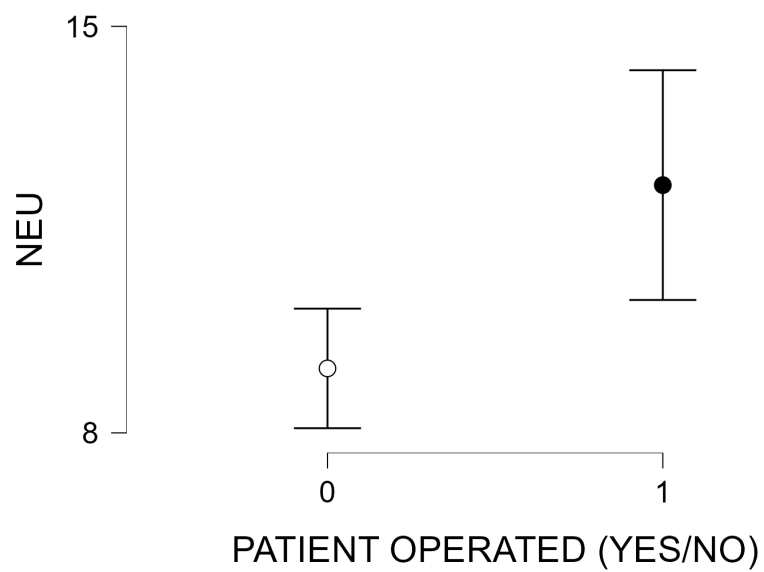
Παράμετρος	U	p
AGE	1,094.00	.460
GCS AT EMERGENCY DEPARTMENT	2,290.00	< .001
ESTIMATED TIME SINCE THE INCIDENT (MINUTES)	1,428.00	.185
GLUCOSE	659.50	< .001
CK	350.00	.023
TROPONIN	338.00	.469
PT	410.00	< .001
APTT	651.50	.027
INR	322.50	< .001
PLT	1,446.50	.151
MCV	1,097.50	.473
RDW-SD	858.00	.281
NEU	663.50	< .001
LYM	1,987.50	< .001
EOS	1,674.00	.006
BASO	1,364.00	.342
MCH	1,082.50	.420
HB	1,499.50	.093
K	1,617.50	.011
Na	1,321.00	.537
MON	940.50	.106
CREAT	1,408.00	.257
UREA	893.00	.508
CRP	221.50	.308
ALT	755.00	.115
AST	482.50	< .001
D-D	12.00	.448
ALP	850.00	.978

Note. Mann-Whitney U test.

Εικόνα 3. Σύγκριση επιπέδων γλυκόζης ανάμεσα τις ασθενείς με ΚΕΚ που χειρουργήθηκαν (1), και που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά (0).



Εικόνα 4. Σύγκριση απόλυτου αριθμού Ουδετερόφιλων ανάμεσα τις ασθενείς με ΚΕΚ που χειρουργήθηκαν (1), και που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά (0).



Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση χρησιμοποιώντας τις εργαστηριακές παραμέτρους που ήταν στατιστικά σημαντικές ($p < 0.05$) για την ανεύρεση σημαντικών παραμέτρων και την μελέτη της προγνωστικής αξίας του μοντέλου. Από την ανάλυση αποκλείστηκαν ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη και ασθενείς με υψηλά επίπεδα σακχάρου (>300), καθώς και ασθενείς με αιματολογικά νοσήματα. Δεν χρησιμοποιήθηκε ο χρόνος προθρομβίνης καθώς συνδέεται άμεσα με το INR.

Πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση

Σύνοψη Μοντέλου – PATIENT OPERATED (YES/NO)

Model	Deviance	AIC	BIC	df	$\Delta\chi^2$	p	McFadden R^2	Nagelkerke R^2	Tjur R^2	Cox & Snell R^2
M_0	92.64	94.636	97.280	103			0.000		0.000	
M_1	56.35	74.348	98.147	95	36.288	$< .001$	0.392	0.500	0.401	0.295

Note. M_1 includes GLUCOSE, INR, APTT, NEU, LYM, EOS, K, AST

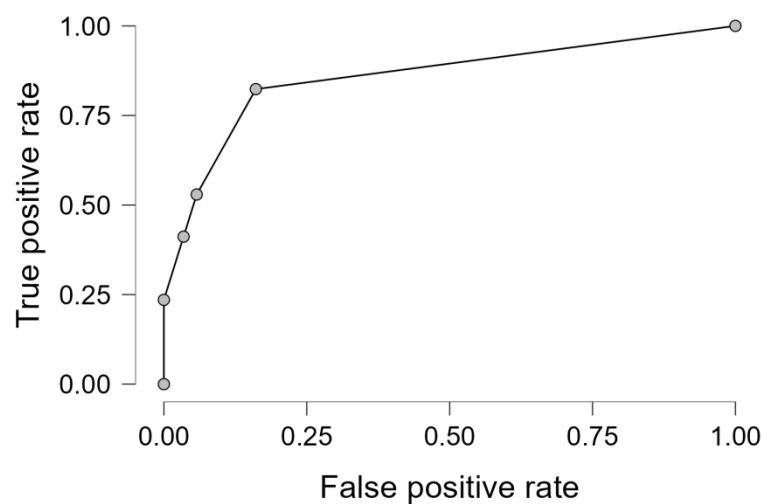
Coefficients

Model		Estimate	Standard Error	Odds Ratio	z	Wald Test		
						Wald Statistic	df	p
M ₀	(Intercept)	-1.633	0.265	0.195	-6.157	37.909	1	< .001
M ₁	(Intercept)	-3.843	3.406	0.021	-1.128	1.273	1	.259
	GLUCOSE	0.014	0.006	1.014	2.235	4.996	1	.025
	INR	2.530	0.933	12.554	2.711	7.347	1	.007
	APTT	0.034	0.061	1.034	0.558	0.311	1	.577
	NEU	0.133	0.062	1.142	2.134	4.555	1	.033
	LYM	-0.283	0.536	0.754	-0.527	0.278	1	.598
	EOS	-7.094	7.193	8.302×10 ⁻⁴	-0.986	0.973	1	.324
	K	-1.331	0.731	0.264	-1.821	3.315	1	.069
	AST	0.015	0.011	1.015	1.427	2.036	1	.154

Διαγνωστική Ισχύς του Μοντέλου

Παράμετρος	Τιμή
Accuracy	0.865
AUC	0.897
Sensitivity	0.412
Specificity	0.954

Καμπύλη ROC



Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκε ανάλυση δευτερογενών παραμέτρων, του NLR, PLR, SII με μονοπαραγοντική ανάλυση με την χρήση του τεστ Mann-Whitney. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης απεικονίζονται παρακάτω:

Ανάλυση δευτερογενών δεδομένων

Παράμετρος	Group	N	Mean	SD	SE	Coefficient of variation
SII	0	115	1603.151	1827.825	170.446	1.140
	1	21	4182.893	3435.719	749.735	0.821
NLR	0	116	7.129	6.330	0.588	0.888
	1	21	20.008	14.716	3.211	0.736
GPR	0	116	32.496	13.148	1.221	0.405
	1	21	42.073	12.390	2.704	0.294
PLR	0	115	159.604	99.257	9.256	0.622
	1	21	321.028	220.580	48.135	0.687

Μετά από ανάλυση Mann-Whitney προέκυψαν οι παρακάτω συσχετίσεις:

Ανάλυση Mann-Whitney

Παράμετρος	U	p
SII	481.000	< .001
NLR	396.000	< .001
GPR	615.500	< .001
PLR	546.000	< .001

Note. Mann-Whitney U test.

Για καθέναν από τους τέσσερις τις δείκτες πραγματοποιήθηκε ROC ανάλυση και υπολογισμό της τιμής κατωφλιού για καθεμία από τις τέσσερις αυτές παραμέτρους και υπολογισμός των διαγνωστικών παραμέτρων (Ευαισθησία, Ειδικότητα, ΘΠΠ, ΑΠΠ, Ακρίβεια).

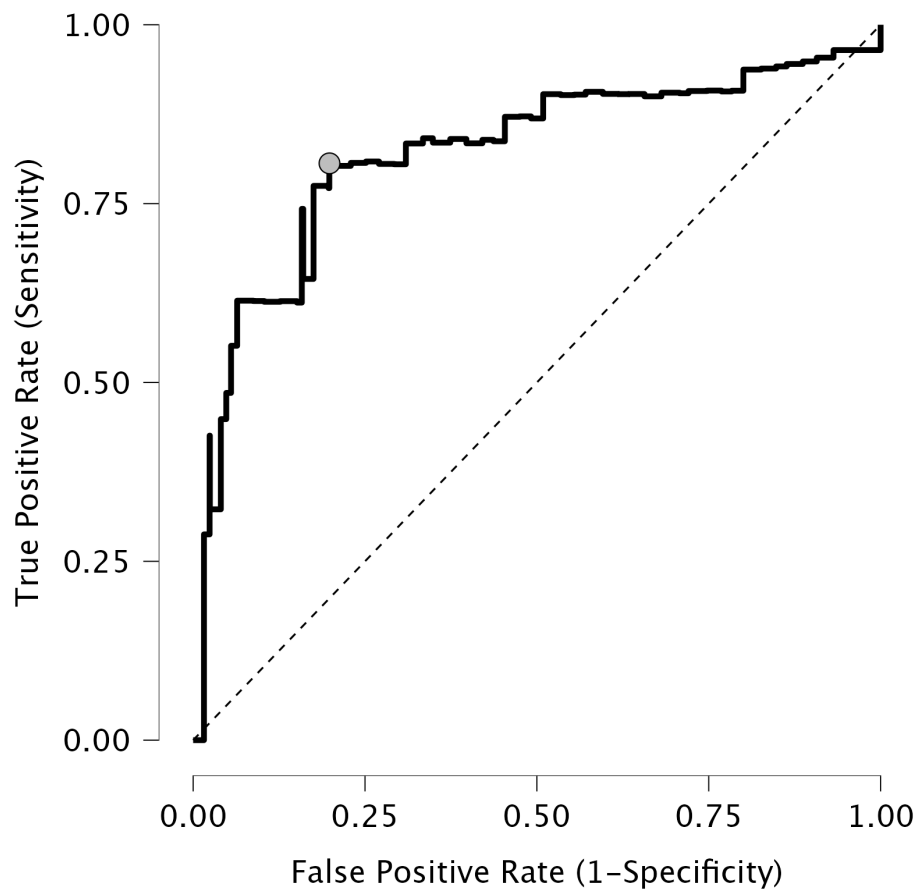
ROC ανάλυση:

i) NLR

Η τιμή του Youden Index για το NLR υπολογίσθηκε στο 10.93, με Ακρίβεια 80.6%, AUC 0.84, Ευαισθησία 80.6%, Ειδικότητα 80.2%, ΘΠΠ 41.8%, και ΑΠΠ 95.9%.

Η καμπύλη ROC για το NLR απεικονίζεται παρακάτω

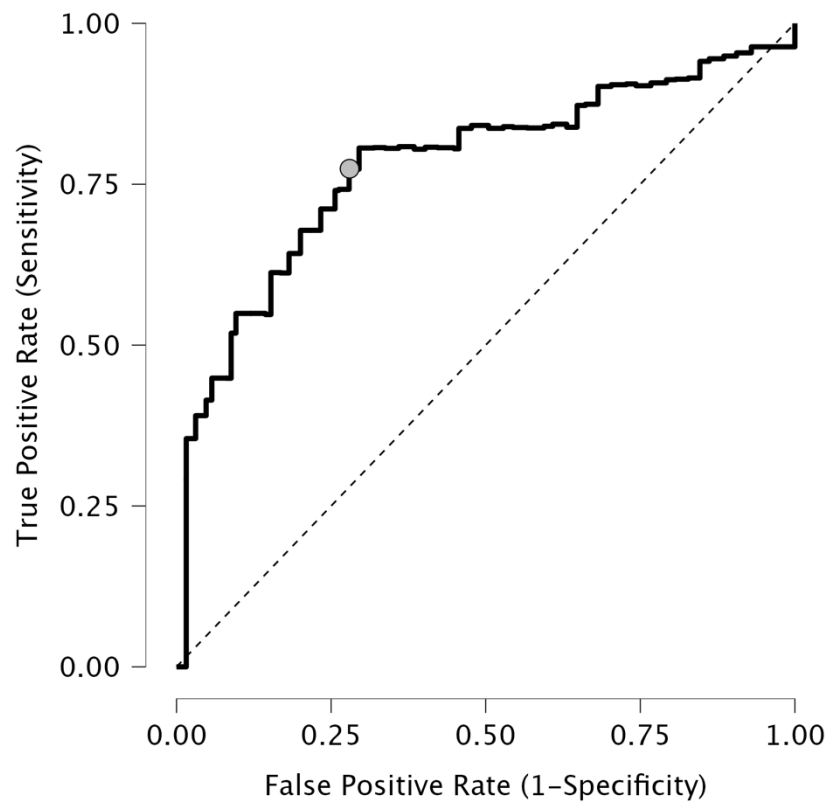
NLR ROC καμπύλη:



ii) PLR

Η τιμή του Youden index για το PLR υπολογίστηκε στο 190.22, με Ακρίβεια 72.8%, AUC 0.77, Ευαισθησία 77.4%, Ειδικότητα 72%, ΘΠΠ 33.0%, και ΑΠΠ 94.7%. Η καμπύλη ROC για το PLR απεικονίζεται παρακάτω.

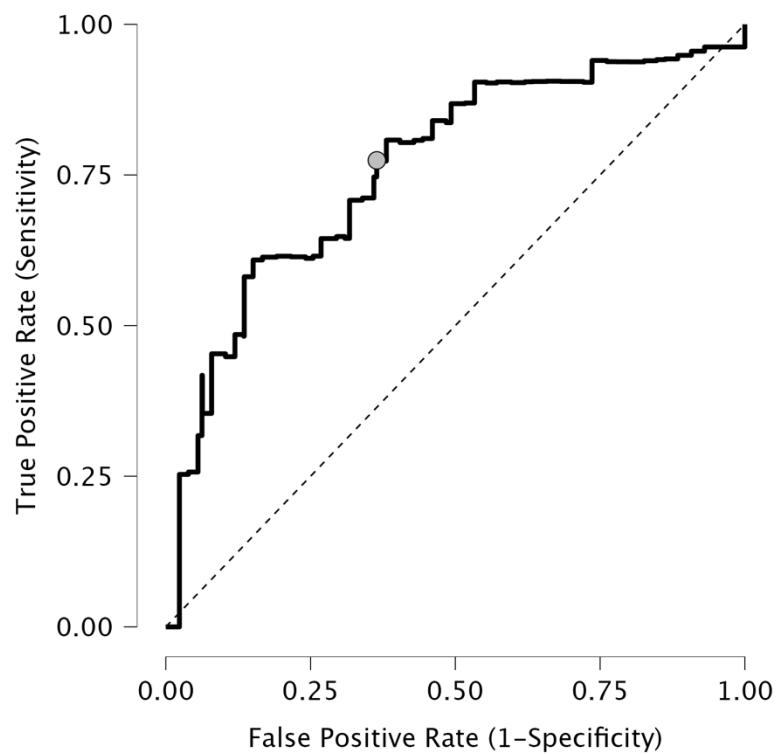
PLR ROC καμπύλη



iii) **GPR Ratio**

Για το GLC/K η τιμή ορίου με βάση του Youden index υπολογίστηκε σε 31.88, με Ακρίβεια 65.6%, AUC 0.75, Ευαισθησία 77.4%, Ειδικότητα 63.6%, ΘΠΠ 27.3%, και ΑΠΠ 94.1%. Η καμπύλη ROC του GLC/K απεικονίζεται παρακάτω:

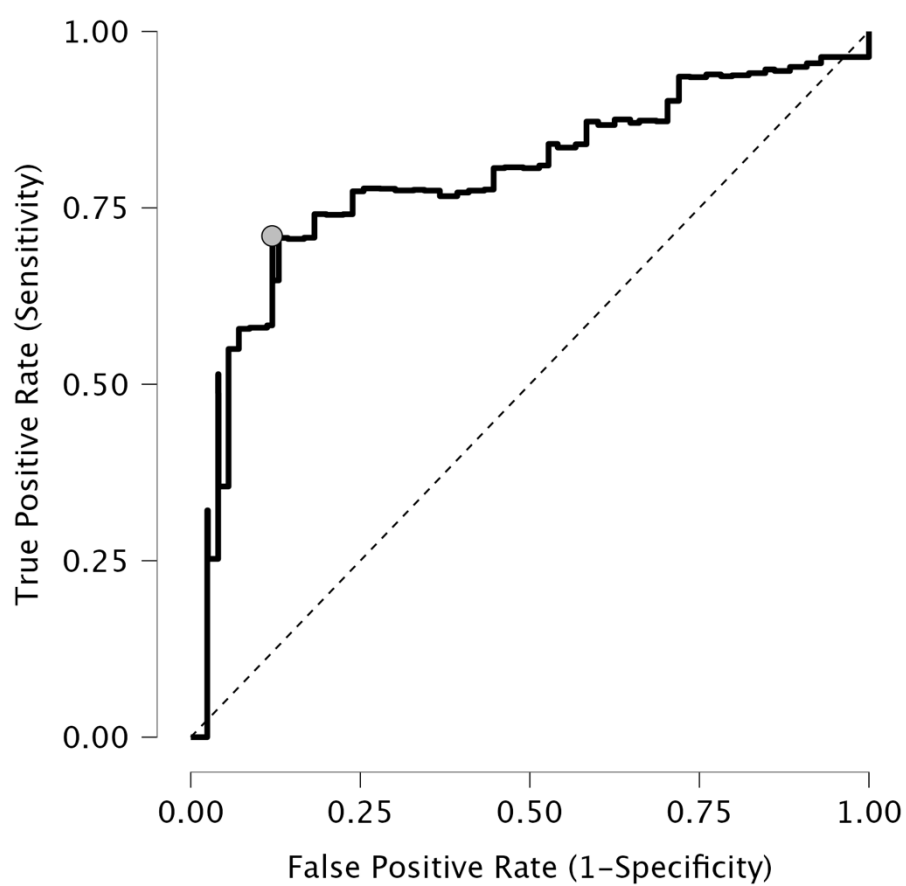
GPR ROC καμπύλη:



iv) *SII index*

Για τον SII δείκτη, η τιμή ορίου υπολογίστηκε σε 3059.59, με διαγνωστική ακρίβεια 85.4%, AUC 0.80, ευαισθησία 71.0%, ειδικότητα 88.80%, ΘΠΠ 51.3%, και ΑΠΠ 94.5%. Η καμπύλη ROC για τον SII δείκτη απεικονίζεται παρακάτω:

SII index ROC καμπύλη:



- 4) Αξιολόγηση των παραμέτρων που μελετήθηκαν στην πρόβλεψη επιπλοκών, και στην πρόβλεψη τόσο της συνολικής όσο και της νευρολογική έκβασης των ασθενών με μέτρια/σοβαρή ΚΕΚ.

Συνολικά αναλύθηκαν 27 ασθενείς με ΚΕΚ μέτριας/σοβαρής βαρύτητας. Η μέση ηλικία ήταν 60,4 έτη με τυπική απόκλιση 24,6 και εύρος από 16 έως 90 έτη. Από αυτούς, 18 (66,7%) ήταν άνδρες και 9 (33,3%) γυναίκες. Ο μηχανισμός κάκωσης ήταν μη σοβαρός σε 17 ασθενείς (63,0%) και σοβαρός σε 10 ασθενείς (37,0%). Είκοσι ένας ασθενείς (77,8%) είχαν μεμονωμένη ΚΕΚ, ενώ 6 (22,2%) ήταν πολυτραυματίες. Η μέση τιμή της Κλίμακας Γλασκώβης κατά την προσέλευση ήταν 7,1 με τυπική απόκλιση 2,8. Νευροχειρουργική παρέμβαση πραγματοποιήθηκε σε 19 ασθενείς (70,4%). Διασωλήνωση στην επείγουσα φάση έγινε σε 21 ασθενείς (77,8%). Η κατανομή της κλίμακας Marshall ήταν: I σε 1 ασθενή (3,7%), II σε 4 (14,8%), III σε 5 (18,5%), IV σε 8 (29,6%), V σε 5 (18,5%) και VI σε 4 (14,8%). Πρώιμες (εντός 2 εβδομάδων) μείζονες ενδονοσοκομειακές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένου καρδιαγγειακών συμβαμάτων, μαζικής πνευμονική εμβολής, σηπτικού σοκ, εισρόφησης, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, καταγράφηκαν σε 11 ασθενείς (40,7%). Στην έξοδο από το νοσοκομείο, 16 ασθενείς (59,3%) είχαν επιβιώσει, ενώ 11 (40,7%) είχαν καταλήξει. Η μέση τιμή του IMPACT score ήταν 37,2% με τυπική απόκλιση 34,2. Η μέση τιμή του CRASH score ήταν 41,4% με τυπική απόκλιση 30,2. Τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών περιγράφονται στον πίνακα 22 και τα απεικονιστικά ευρήματα στον πίνακα 23.

Νοσηλεία σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) καταγράφηκε σε 20 από τους 27 ασθενείς (74,1%). Η μέση διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ ήταν $17,8 \pm 10,3$ ημέρες. Αντίστοιχα, η μέση διάρκεια μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής ήταν $12,1 \pm 9,4$ ημέρες.

Πίνακας 22. Βασικά κλινικά και δημογραφικά στοιχεία των ασθενών με μέτρια/σοβαρή ΚΕΚ.

Μεταβλητή	Τιμή
Αριθμός ασθενών	27
Ηλικία, έτη (MO $\pm$ TA, εύρος)	60.4 $\pm$ 24.6 (16–90)
Φύλο, n (%)	Άνδρες: 18 (66,7%), Γυναίκες: 9 (33,3%)
Μηχανισμός κάκωσης [^] , n (%)	Μη σοβαρός: 17 (63,0%), Σοβαρός: 10 (37,0%)
Τύπος τραύματος, n (%)	Μεμονωμένη ΚΕΚ : 21 (77,8%), Πολυτραυματίας: 6 (22,2%)
GCS κατά την προσέλευση (MO $\pm$ TA)	7.1 $\pm$ 2.8
Χειρουργική παρέμβαση, n (%)	19 (70,4%)
Διασωλήνωση επείγουσα, n (%)	21 (77,8%)
Marshall score, n (%)	I: 1 (3.7%), II: 4 (14.8%), III: 5 (18.5%), IV: 8 (29.6%), V: 5 (18.5%), VI: 4 (14.8%)
Πρώιμες μείζονες ενδονοσοκομειακές επιπλοκές, n (%)	11 (40,7%)
Έκβαση κατά την έξοδο, n (%)	Επιβίωση: 16 (59,3%), Θάνατος: 11 (40,7%)
IMPACT score* (MO $\pm$ TA)	37.2% $\pm$ 34.2
CRASH score** (MO $\pm$ TA)	41.4% $\pm$ 30.2

*Εκτιμώμενη εκτίμηση θνητότητας στους 6 μήνες, ** Εκτιμώμενη εκτίμηση unfavorable Outcome στους 6 μήνες, [^]Βάση κριτηρίων

Τα απεικονιστικά ευρήματα των ασθενών απεικονίζονται στον Πίνακα 23.

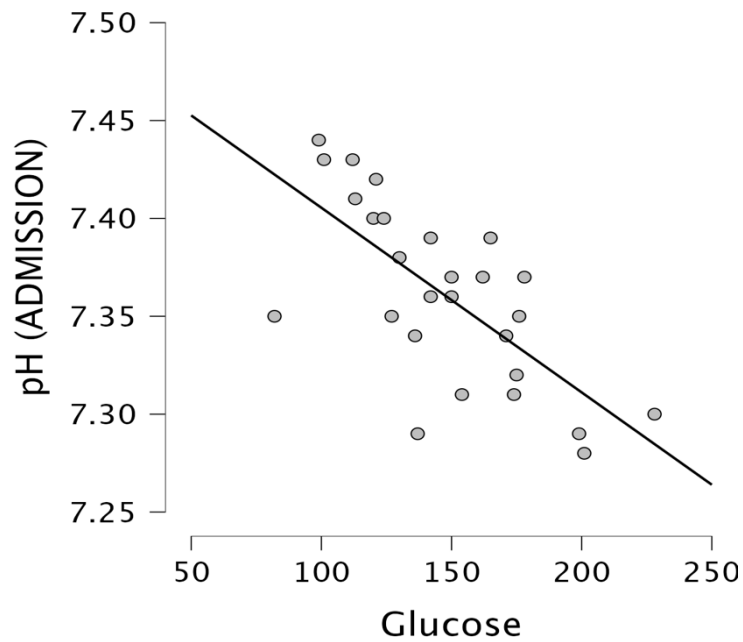
Πίνακας 23. Απεικονιστικά ευρήματα ασθενών με μέτριες/σοβαρές ΚΕΚ.

Απεικονιστικό εύρημα	Αριθμός ασθενών (%)
Θλάση(-εις) εγκεφάλου	11 (40.7%)
Ενδοκοιλιακή αιμορραγία	9 (33.3%)
Υποσκληρίδιο αιμάτωμα	15 (55.6%)
Υπαραχνοειδής αιμορραγία	8 (29.6%)
Επισκληρίδιο αιμάτωμα	9 (33.3%)
Διάχυτη αξονική βλάβη	1 (3.7%)
Κατάγματα κρανίου	13 (48.1%)
Εντόπιση στον μετωπιαίο λοβό	9 (33.3%)
Εντόπιση στον κροταφικό λοβό	16 (59.3%)
Εντόπιση στον βρεγματικό λοβό	20 (74.1%)
Εντόπιση στον ινιακό λοβό	4 (14.8%)
Πολλαπλές βλάβες	14 (51.8%)

Συσχέτιση pH και επιπέδων Lactate με τα επίπεδα γλυκόζης:

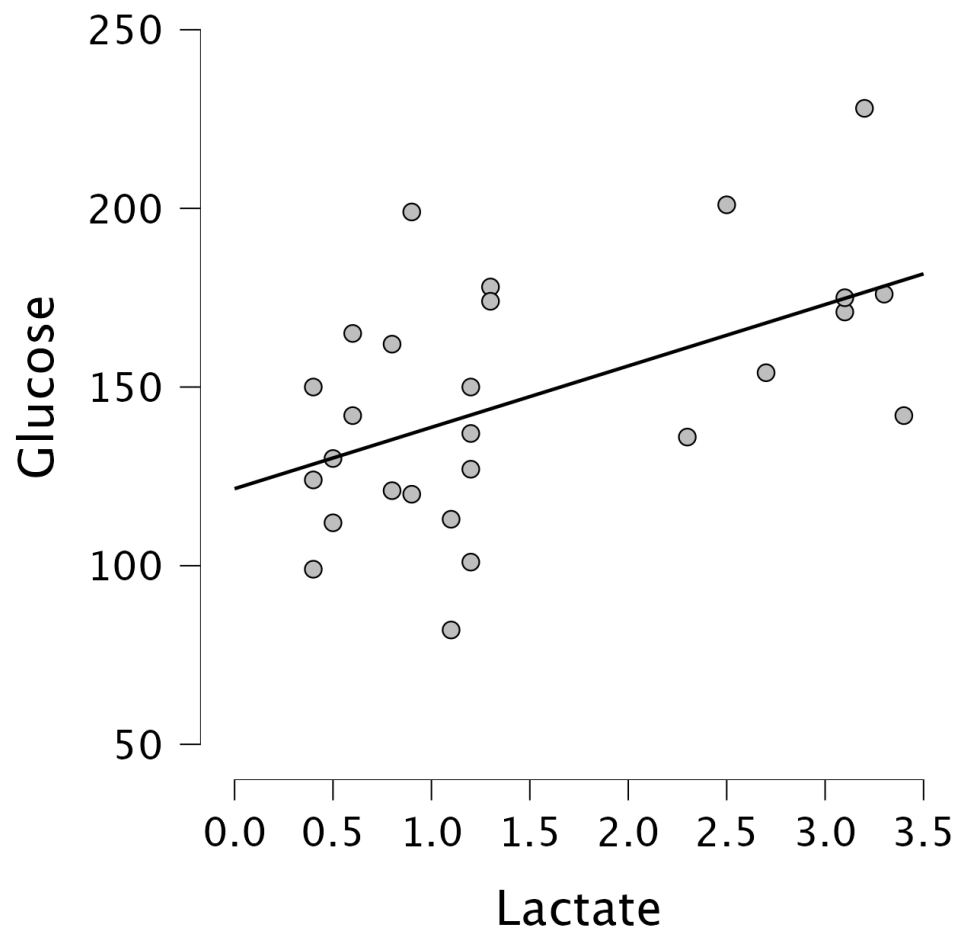
Παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των τιμών pH και επιπέδων γλυκόζης στο αίμα ασθενών με μέτρια/σοβαρή ΚΕΚ (Spearman's $\rho = -0.42$, $p < 0.01$). Μη κανονική κατανομή δεδομένων (Shapiro-wilk $p < 0.01$).

Glucose vs. pH (ADMISSION)



Επίσης παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων γαλακτικού οξέος στο αίμα και επιπέδων ($\rho=0.34$, $p<0.001$). Μη κανονική κατανομή δεδομένων (Shapiro-wilk $p<0.01$).

Lactate vs. Glucose



Για την ανεύρεση κατάλληλων κλινικοεργαστηριακών βιοδεικτών, ορίστηκαν τρεις διαφορετικές εκβάσεις. Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκε ανάλυση ROC για τις παραμέτρους που βρέθηκαν να συσχετίζονται σημαντικά με τις αντίστοιχες εκβάσεις.

Οι εκβάσεις που μελετήθηκαν ήταν οι ακόλουθες:

i) Τελική έκβαση (επιβίωση ή θάνατος) του ασθενούς κατά το εξιτήριο του από το νοσοκομείο.

Μεταξύ των ασθενών με μεμονωμένη ΚΕΚ καταγράφηκαν 11 θάνατοι στους 21 (52,4%) ασθενείς, ενώ κανένας από τους 6 πολυτραυματίες ασθενείς δεν κατέληξε (0,0%). Ανάλογα με την κατάσταση των κορών των οφθαλμών κατά την προσέλευση: 9/12 (75%) ασθενείς που κατέληξαν είχαν ανισοκορία, ενώ 2/15 (13.3%) ασθενείς με ισοκορία κατέληξαν ($p=0.002$). Δύο (2/18, 11.1%) ασθενείς χωρίς ενδοκοιλιακή κατέληξαν, ενώ όλοι όσοι εμφάνισαν ενδοκοιλιακή αιμορραγία κατέληξαν (9/9, 100%) ($p < 0,001$). Σε ασθενείς χωρίς υποσκληρίδιο αιμάτωμα καταγράφηκαν 2/12 θάνατοι (16,7%), ενώ με αιμάτωμα καταγράφηκαν 9/15 (60,0%) ($p = 0,023$) θάνατοι. Η θνησιμότητα ήταν 26,3% (5/19) σε ασθενείς χωρίς υπαραχνοειδή αιμορραγία και 75,0% (6/8) παρουσία υπαραχνοειδούς αιμορραγίας ($p = 0,019$). Απουσία μετατόπισης μέσης γραμμής σχετίστηκε με 3 θανάτους (17,6%), ενώ παρουσία μετατόπισης με 8 θανάτους (80,0%) ($p = 0,001$). Τέλος, σημειώθηκαν 2 θάνατοι (12,5%) στους ασθενείς χωρίς πρώιμες ενδονοσοκομειακές επιπλοκές (εντός δύο εβδομάδων από την κάκωση), έναντι 9 (81,8%) σε όσους εμφάνισαν επιπλοκές ($p < 0,001$). Τα βασικά χαρακτηριστικά της μονοπαραγοντικής ανάλυσης παρουσιάζονται στον πίνακα 24.

Πίνακας 24. Μονοπαραγοντική ανάλυση κατηγορικών μεταβλητών για την συνολική έκβαση (θάνατος/επιβίωση) ασθενών με μέτρια/σοβαρή ΚΕΚ.

Μεταβλητή	Τιμή χ^2	p-value
Φύλο	1.173	0.556
Μηχανισμός κάκωσης	0.564	0.453
Μεμονωμένο τραύμα	5.304	0.021
Ανισοκορία	12.72	0.002
Θλάση εγκεφάλου	0.147	0.701
Ενδοκοιλιακή αιμορραγία	19.636	<0.001
Υποσκληρίδιο αιμάτωμα	5.185	0.023
Υπαραχνοειδής αιμορραγία	5.527	0.019
Τραυματική αξονική βλάβη	0.714	0.398
Επισκληρίδιο αιμάτωμα	0.077	0.782
Μετατόπιση μέσης γραμμής	10.139	0.001
Βλάβη μετωπιαίου λοβού	1.173	0.556
Βλάβη κροταφικού λοβού	0.171	0.679
Βλάβη βρεγματικού λοβού	0.58	0.446
Βλάβη ινιακού λοβού	0.482	0.488
Κάταγμα κρανίου	1.033	0.31
Επείγουσα διασωλήνωση	0.175	0.675
Νευροχειρουργική παρέμβαση	0.049	0.824
Χρήση Αντιπηκτικών	1.033	0.31
Χρήση Αντισταμοπεταλιακών	0.943	0.332
Πρώιμες ενδονοσοκομειακές επιπλοκές	12.974	<0.001

Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκε ανάλυση των συνεχόμενων μεταβλητών με την χρήση του Mann-Whitney. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 25. Μονοπαραγοντική ανάλυση συνεχόμενων μεταβλητών για την συσχέτιση με την τελική έκβαση ασθενών (επιβίωση/θάνατος) ασθενών με μέτρια/σοβαρή ΚΕΚ.

Μεταβλητή	Θάνατος (Μέση τιμή $\pm$ ΤΑ)	Επιβίωση (Μέση τιμή $\pm$ ΤΑ)	p-value
Ηλικία	80.2 $\pm$ 6.9	46.9 $\pm$ 23.1	<0.001
GCS κατά την προσέλευση	6.7 $\pm$ 2.8	7.4 $\pm$ 2.9	0.534
Μέγεθος ενδοπαρεγχυματικής βλάβης (mm)	4.0 $\pm$ 8.4	6.1 $\pm$ 11.7	0.464
Μέγεθος υποσκληριδίου αιματώματος (mm)	15.4 $\pm$ 11.3	4.4 $\pm$ 6.8	0.005
Μέγεθος επισκληριδίου αιματώματος (mm)	0.0 $\pm$ 0.0	3.5 $\pm$ 5.9	Μη εφαρμόσιμο
Γλυκόζη (Glc)	176.4 $\pm$ 25.3	106.1 $\pm$ 13.9	<0.001
CK	183.5 $\pm$ 123.8	685.5 $\pm$ 631.4	0.043
Τροπονίνη	190.4 $\pm$ 516.3	11.1 $\pm$ 11.8	0.504
Αιμοπετάλια (PLT)	188.6 $\pm$ 88.8	240.4 $\pm$ 52.2	0.098
PT	21.3 $\pm$ 11.9	14.1 $\pm$ 1.3	<0.001
APTT	31.5 $\pm$ 4.8	29.6 $\pm$ 8.3	0.036
INR	1.58 $\pm$ 0.86	1.07 $\pm$ 0.10	0.001
MCV	94.7 $\pm$ 4.4	82.8 $\pm$ 18.1	0.016
RDW-SD	45.9 $\pm$ 17.6	43.5 $\pm$ 5.2	0.055
Ουδετερόφιλα (Neut)	10.4 $\pm$ 4.3	12.6 $\pm$ 4.2	0.145
Λεμφοκύτταρα (Lymph)	1.6 $\pm$ 1.7	1.4 $\pm$ 1.4	0.961
Ηωσινόφιλα (EOS)	0.062 $\pm$ 0.105	0.063 $\pm$ 0.110	0.644
Βασεόφιλα (BAS)	0.039 $\pm$ 0.033	0.034 $\pm$ 0.030	0.652
MCH	30.8 $\pm$ 1.1	29.2 $\pm$ 3.5	0.277
Αιμοσφαιρίνη (HB)	11.2 $\pm$ 1.8	13.2 $\pm$ 1.6	0.005
Κάλιο (K)	4.1 $\pm$ 0.7	3.8 $\pm$ 0.7	0.444
Νάτριο (Na)	137.4 $\pm$ 3.1	138.5 $\pm$ 2.1	0.239
Μονοκύτταρα (MON)	0.78 $\pm$ 0.45	0.64 $\pm$ 0.33	0.599
Κρεατινίνη (CREAT)	1.08 $\pm$ 0.67	0.81 $\pm$ 0.25	0.167
Ουρία (UREA)	51.5 $\pm$ 26.6	30.9 $\pm$ 8.8	0.005
CRP	4.0 $\pm$ 1.9	7.1 $\pm$ 4.9	0.296
ALT	25.3 $\pm$ 15.4	77.2 $\pm$ 65.7	0.003
AST	33.9 $\pm$ 11.3	68.4 $\pm$ 48.8	0.033
ALP	72.4 $\pm$ 30.8	66.5 $\pm$ 16.7	0.977
pH (εισαγωγής)	7.32 $\pm$ 0.03	7.39 $\pm$ 0.03	<0.001
pCO ₂	33.4 $\pm$ 3.7	39.6 $\pm$ 4.3	<0.001
Γαλακτικό οξύ	2.5 $\pm$ 0.9	0.8 $\pm$ 0.3	<0.001
Ημέρες σε ΜΕΘ	26.8 $\pm$ 5.4	8.7 $\pm$ 3.7	<0.001
Ημέρες σε αναπνευστήρα	18.6 $\pm$ 4.4	5.5 $\pm$ 2.4	<0.001
Marshall Score	4.9 $\pm$ 0.8	3.2 $\pm$ 1.3	0.001
IMPACT Score	76.8 $\pm$ 8.5	10.0 $\pm$ 6.8	<0.001
CRASH score 14 ημερών	69.4 $\pm$ 9.6	9.9 $\pm$ 4.3	<0.001
CRASH score 6 μηνών	76.3 $\pm$ 5.8	17.5 $\pm$ 7.6	<0.001

Λόγω του περιορισμένου αριθμού ασθενών και της ταυτόχρονης ανάδειξης πολλών μεταβλητών με στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την έκβαση, δεν πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση, προκειμένου να αποφευχθεί ο κίνδυνος υπερπροσαρμογής

(overfitting) του μοντέλου. Επιπλέον, από την ROC ανάλυση που πραγματοποιήθηκε για συνεχείς μεταβλητές που εμφάνισαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την έκβαση στην ανάλυση Mann-Whitney ($p < 0.05$), προέκυψε ότι οι στατιστικά σημαντικές μεταβλητές, παρά τη στατιστική τους σημαντικότητα στην μονοπαραγοντική ανάλυση, δεν παρουσίασαν ικανοποιητική διακριτική ικανότητα ($AUC < 0.5$), ενδεχομένως λόγω του περιορισμένου μεγέθους του δείγματος ή της μεγάλης ενδοομαδικής διακύμανσης των τιμών.

Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκε ανάλυση ROC για τις δευτερογενείς παραμέτρους που προκύπτουν από τον συνδυασμό των αρχικών εργαστηριακών παραμέτρων, από τις οποίες προέκυψε ότι το NLR, PLR έχουν μέτρια διαγνωστική ισχύ στην πρόβλεψη της έκβασης κατά την έξοδο από το νοσοκομείο. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης απεικονίζονται στον πίνακα 26.

Πίνακας 26. Αποτελέσματα ανάλυσης ROC για NLR, PLR στην πρόβλεψη της έκβασης των ασθενών κατά την έξοδο από το νοσοκομείο.

Δείκτης	MO $\pm$ TA (Επιβίωση)	MO $\pm$ TA (Θάνατος)	AUC	Cut-off	Ευαισθησία	Ειδικότητα	ΘΠΠ	ΑΠΠ	Ακρίβεια
NLR	15.15 $\pm$ 12.4	18.74 $\pm$ 17.35	0.557	13.17	0.64	0.60	0.69	0.55	0.62
PLR	267.12 $\pm$ 200.22	311.58 $\pm$ 245.41	0.543	219.19	0.71	0.50	0.67	0.56	0.62

ii) **Πρόγνωση μείζονος ενδονοσοκομειακής επιπλοκής ή θανάτου, ασθενών με μέτρια/σοβαρή ΚΕΚ στις 15 ημέρες από την κάκωση**

Παρόμοια με την ανάλυση για την έκβαση των ασθενών κατά το εξιτήριο, πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντική ανάλυση κατά την οποία βρέθηκε ότι μόνο η συγκέντρωση της γλυκόζης συσχετιζόταν σημαντικά ($p<0.006$) με την παρουσία μείζονος ενδονοσοκομειακής επιπλοκής, συμπεριλαμβανομένου καρδιαγγειακών συμβάντων, σηπτικού σοκ, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, μαζικής πνευμονικής εμβολής, ή θανάτου. Πιο συγκεκριμένα, η γλυκόζη με cut-off το 171mg/dl βάση του Youden index, και με την αφαίρεση όλων των ασθενών με ιστορικό ΣΔ2, οδήγησε σε AUC=0.724, Ακρίβεια 62.9%, Ευαισθησία 52.6%, Ειδικότητα 87.5 %, ΘΠΠ 90.9 %, ΑΠΠ 43.8 %. Όλοι οι υπόλοιποι παράμετροι δημογραφικοί και κλινικοί παράμετροι που αναφέρθηκαν προηγουμένως δεν συσχετίστηκαν σημαντικά.

Ωστόσο, και όσον αφορά τις δευτερογενείς παραμέτρους, παρατηρήθηκε ότι οι τιμές του NLR ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς με επιπλοκή (21.26 vs 13.13, $p=0.042$). Για τις υπόλοιπες παραμέτρους (π.χ. PLR, SII), δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκε ανάλυση ROC για το NLR, τα αποτελέσματα της οποίας περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα:

Μεταβλητή	AUC	Cut-off	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy	p-value*
NLR	0.721	13.170	64%	60%	69%	55%	0.620	0.042

*Mann-Whitney test

iii) Πρόγνωση της λειτουργικής έκβασης βάση του GOS-E σκορ στους 6-μήνες από την κάκωση

Πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντική ανάλυση με σκοπό τη διερεύνηση παραγόντων που σχετίζονται με τη λειτουργική έκβαση των ασθενών με μέτρια ή σοβαρή ΚΕΚ στο εξάμηνο. Ως μέτρο έκβασης χρησιμοποιήθηκε η εκτεταμένη κλίμακα της Γλασκώβης (GOSE), με καλή πρόγνωση να ορίζεται ως GOSE 5–8. Οι κατηγορικές μεταβλητές αναλύθηκαν με χρήση του ελέγχου χ^2 (Chi-square test) ή Fisher-Exact, ενώ για τις συνεχείς μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό τεστ Mann–Whitney U, δεδομένης της μη κανονικής κατανομής και του μικρού μεγέθους του δείγματος (n=27).

Η ανάλυση ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της καλής λειτουργικής έκβασης με την απουσία τραυματικής υπαραχνοειδούς αιμορραγίας (p=0.006), καθώς και την απουσία υποσκληριδίου αιματώματος (p=0.038). Επίσης, κακή έκβαση σχετίστηκε με την παρουσία διασωλήνωσης κατά την προσέλευση στο Τμήμα Επειγόντων (p=0.030), καθώς και με τη λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής κατά το ιστορικό (p=0.027). Αναφορικά με τις συνεχείς παραμέτρους, η αυξημένη ηλικία (p=0.036) και τα υψηλότερα επίπεδα ουρίας κατά την εισαγωγή (p=0.038) συσχετίστηκαν με δυσμενή έκβαση. Οριακά μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση καταγράφηκε για τα επίπεδα γαλακτικού οξέος (p=0.059) και το APTT (p=0.071). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της πρόγνωσης και παραγόντων όπως το φύλο, ο μηχανισμός της κάκωσης, η εντόπιση των τραυματικών αλλοιώσεων (π.χ. μετωπιαίος, κροταφικός ή βρεγματικός λοβός), καθώς και για τους περισσότερους αιματολογικοί και βιοχημικοί δείκτες κατά την εισαγωγή

(π.χ. λευκοκύτταρα, αιμοπετάλια, γλυκόζη, CRP, ηλεκτρολύτες, νεφρική και ηπατική λειτουργία).

Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκε ανάλυση για τις δευτερογενείς παραμέτρους (NLR, PLR, GPR, SII) με την χρήση του τεστ Mann-Whitney. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης περιγράφονται παρακάτω:

Ανάλυση δευτερογενών παραμέτρων

	Group	N	Mean	SD	SE	Coefficient of variation
NLR	F	12	6.084	5.057	1.460	0.831
	U	15	24.987	14.497	3.743	0.580
PLR	F	12	134.284	106.719	30.807	0.795
	U	15	392.303	217.487	56.155	0.554
GPR	F	12	36.494	12.318	3.556	0.338
	U	15	42.979	12.104	3.125	0.282
SII	F	12	1292.942	1251.796	361.362	0.968
	U	15	5379.154	3342.890	863.130	0.621

F=Favorable (GOSE 5-7), U=Unfavorable (GOSE 1-4)

Οι τιμές της συσχέτισης για καθεμία από τις παραμέτρους περιγράφεται παρακάτω :

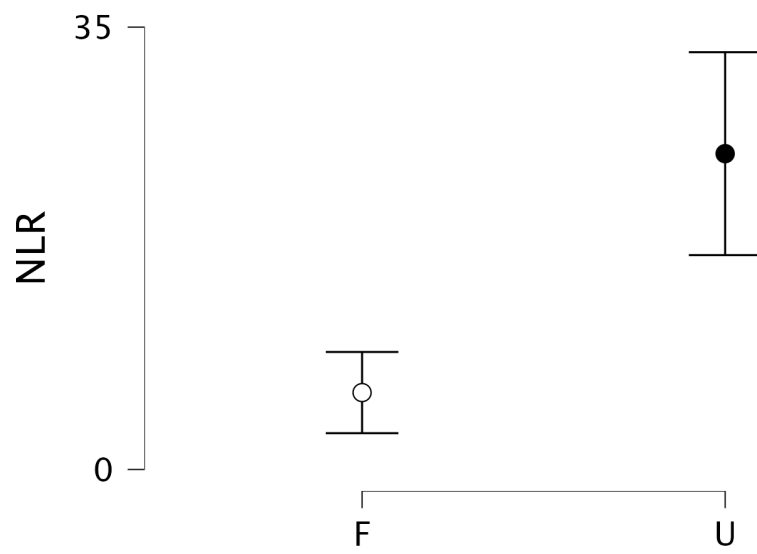
Mann-Whitney Test

Παράμετρος	U	df	p
NLR	8.000		< .001
PLR	15.000		< .001
GPR	60.000		0.150
SII	11.000		< .001

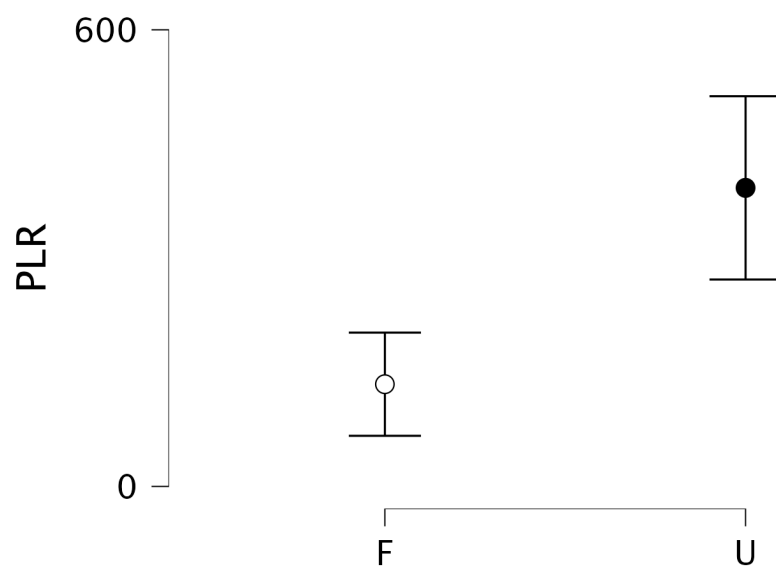
Note. Mann-Whitney U test.

Ανάλυση των αποτελεσμάτων με βάση *Descriptive Plots*:

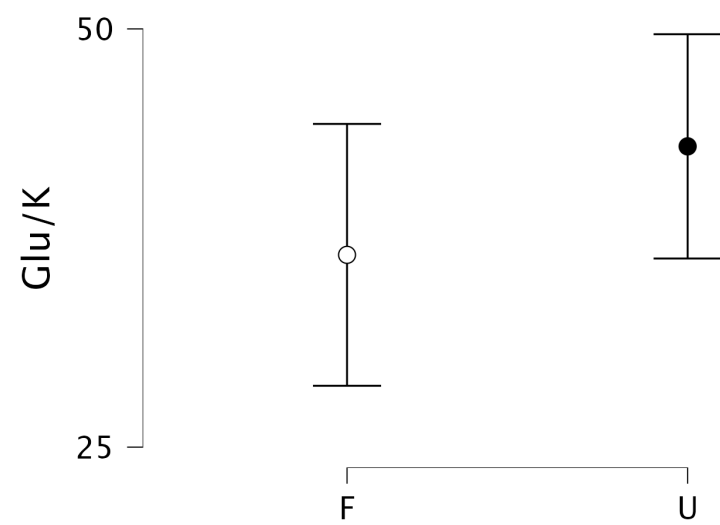
NLR



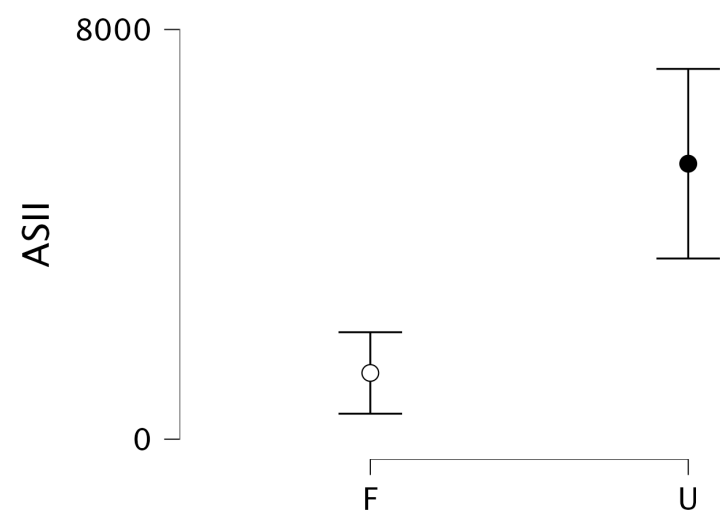
PLR



GPR



SII



Επίσης, πραγματοποιήθηκε ανάλυση ROC, για NLR, PLR, GPR, και SII, ωστόσο τα αποτελέσματα βρέθηκαν αρκετά χαμηλά ($AUC < 0.5$), πιθανότατα λόγω του μικρού αριθμού ασθενών στις κατηγορίες μέτρια/σοβαρή ΚΕΚ. Τέλος, έγινε πρόβλεψη του αποτελέσματος GOSE στους 6 μήνες με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με την βοήθεια του ChatGPT-4 με βάση τα prompt. Η στατιστική ανάλυση του ChatGPT-4 για την πρόβλεψη της λειτουργικής έκβασης στους 6 μήνες των ασθενών με ΚΕΚ έδειξε ευαισθησία 31%, ειδικότητα 72.2% και ακρίβεια 55.2%. Η θετική προβλεπτική αξία (PPV) ήταν 44.4%, ενώ η αρνητική προβλεπτική αξία (NPV) ανήλθε στο 59.1%.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη αναφορικά με τις εργαστηριακές παραμέτρους κατά την εισαγωγή, που διαφοροποιούν ασθενείς με ήπια ΚΕΚ από εκείνους με μέτρια/σοβαρή ΚΕΚ, ανέδειξε ότι διάφοροι δείκτες, όπως οι τιμές τρανσαμινασών (AST, ALT), οι χρόνοι πήξης (PT/INR/APTT), ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων, λεμφοκυττάρων και ηωσινοφίλων, καθώς και κλινικές παράμετροι όπως η βαρύτητα της κάκωσης και το εάν αυτή ήταν μεμονωμένη, διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων ($p<0,05$). Από την ανάλυση δευτερογενών παραμέτρων προέκυψε ότι οι δείκτες KLR ($p=0,009$), GLR ($p=0,00146$), NLR ($p=0,00092$), PLR ($p=0,0074$) και SII ($p=0,001$) παρουσίασαν επίσης στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ήπιων και μέτριων/σοβαρών ΚΕΚ.

Για τη διάκριση ασθενών με ήπια ΚΕΚ που εμφάνισαν ενδοκράνιο τραυματισμό στην αξονική τομογραφία εγκεφάλου, βρέθηκε ότι ο αριθμός ουδετερόφιλων (6,46 vs 9,53) συσχετίστηκε σημαντικά με θετικά ευρήματα στην απεικόνιση. Στη μελέτη δευτερογενών παραμέτρων στο σύνολο των ασθενών με ΚΕΚ, παρατηρήθηκε ότι οι δείκτες NLR ($p=0,002$), PLR ($p=0,028$) και GPR ($p=0,019$) συνδέθηκαν σημαντικά με την παρουσία ενδοκρανίου τραυματισμού.

Οι κλινικοί παράμετροι που βρέθηκαν να συσχετίζονται με την ανάγκη χειρουργικής παρέμβασης ήταν η κλίμακα Γλασκώβης, η λήψη αντιπηκτικών φαρμάκων και η κορική κατάσταση του ασθενούς ($p<0,01$). Μεταξύ των εργαστηριακών παραμέτρων, στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις αναδείχθηκαν για τα επίπεδα γλυκόζης αίματος ($p<0,01$), CK ($p=0,023$), PT ($p<0,01$), APTT ($p=0,027$), INR ($p<0,01$), τον απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων ($p<0,001$), λεμφοκυττάρων ($p<0,001$), τη συγκέντρωση καλίου ($p=0,011$) και την AST ($p<0,001$). Η διαγνωστική ισχύς του μοντέλου ήταν υψηλή ($AUC=0,865$), με εξειδίκευση 95,4%, αλλά περιορισμένη ευαισθησία (41,2%). Επιπλέον, οι δείκτες NLR, PLR, GPR και SII συσχετίστηκαν σημαντικά με την ανάγκη για χειρουργική παρέμβαση ($p<0,001$).

Η μονοπαραγοντική ανάλυση για την τελική έκβαση (επιβίωση/θάνατος) ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της θνησιμότητας με την παρουσία ανισοκορίας κατά την

εισαγωγή ($p=0,002$), ενδοκοιλιακής αιμορραγίας ($p<0,001$), υποσκληριδίου αιματώματος ($p=0,023$), υπαραχνοειδούς αιμορραγίας ($p=0,019$), μετατόπισης μέσης γραμμής ($p=0,001$) και πρώιμων ενδονοσοκομειακών επιπλοκών ($p<0,001$). Στις συνεχείς μεταβλητές, σημαντικές διαφορές μεταξύ επιζώντων και μη παρατηρήθηκαν για την ηλικία ($p<0,001$), τα επίπεδα γλυκόζης ($p<0,001$), CK ($p=0,043$), PT ($p<0,001$), APTT ($p=0,036$), INR ($p=0,001$), αιμοσφαιρίνη ($p=0,005$), ουρία ($p=0,005$), ALT ($p=0,003$), AST ($p=0,033$), pH ($p<0,001$), pCO_2 ($p<0,001$), γαλακτικό οξύ ($p<0,001$), τις ημέρες νοσηλείας σε ΜΕΘ ($p<0,001$) και τις ημέρες μηχανικής υποστήριξης αναπνοής ($p<0,001$). Η ROC ανάλυση για NLR και PLR στην πρόβλεψη της έκβασης κατά το εξιτήριο ανέδειξε μέτρια διαγνωστική ικανότητα (NLR: AUC=0,557, cut-off=13,17, PLR: AUC=0,543, cut-off=219,19).

Η ανάλυση της λειτουργικής έκβασης (GOSE στους 6 μήνες) έδειξε ότι η καλή πρόγνωση (GOSE 5–8) συσχετίστηκε με απουσία υπαραχνοειδούς αιμορραγίας ($p=0,006$) και υποσκληριδίου αιματώματος ($p=0,038$). Αντίθετα, η δυσμενής έκβαση συνδέθηκε με διασωλήνωση κατά την εισαγωγή ($p=0,030$), λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ($p=0,027$) και μεγαλύτερη ηλικία ($p=0,036$). Μεταξύ των δευτερογενών παραμέτρων, οι δείκτες NLR, PLR και SII εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερες τιμές σε ασθενείς με δυσμενή έκβαση ($p<0,001$), ενώ ο GPR δεν παρουσίασε στατιστική σημαντικότητα ($p=0,150$). Οι ROC αναλύσεις για αυτούς τους δείκτες απέδωσαν AUC<0,5.

Μέχρι σήμερα, η πλειονότητα των βιοδεικτών που έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ΚΕΚ, αν και θεωρητικά είναι ειδικοί για το ΚΝΣ, όπως οι GFAP, S100 και UCH-L1, απαιτούν εξειδικευμένες τεχνικές μέτρησης, όπως η ELISA. Συνεπώς, η άμεση μέτρησή τους, μέσα σε λίγα λεπτά ή τις πρώτες ώρες από την κάκωση, είναι δύσκολο να πραγματοποιηθεί [129–130]. Επιπλέον, επειδή η μέτρηση της συγκέντρωσης ουσιών με χρήση ELISA γίνεται συνήθως σε τακτική βάση και ωράριο, η εφαρμογή της σε πλαίσιο επειγόντων καθιστά την ευρεία χρήση της ακόμη πιο δύσκολη, ενώ σε πολλά τμήματα επειγόντων δεν υπάρχει διαθεσιμότητα τέτοιων αναλυτών. Για τους λόγους αυτούς, η μελέτη των συγκεκριμένων παραμέτρων παραμένει κυρίως πιλοτική,

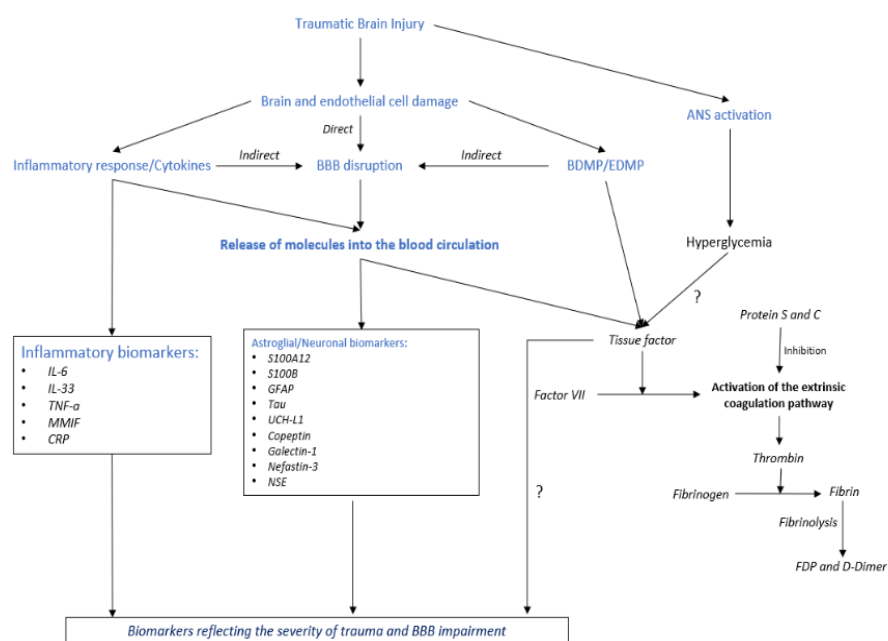
με εξαίρεση ορισμένες χώρες της Σκανδιναβικής Χερσονήσου που έχουν εντάξει τον βιοδείκτη S100 στις κατευθυντήριες οδηγίες για ασθενείς με ήπιες ΚΕΚ [109–111]. Συνεπώς, υπάρχει ανάγκη ανεύρεσης βιοδεικτών που να είναι ευρέως διαθέσιμοι, χαμηλού κόστους και με δυνατότητα μέτρησης μέσα σε λίγα λεπτά ή ώρες από τη λήψη του δείγματος. Οι εργαστηριακοί παράμετροι ρουτίνας, που μετρούνται σε ασθενείς στο ΤΕΠ ή κατά τη νοσηλεία τους, έχουν ελάχιστα μελετηθεί για τον επαναπροσδιορισμό του ρόλου τους ως βιοδεικτών. Στην παρούσα μελέτη επιχειρήθηκε η ανάδειξη κλινικών, απεικονιστικών και εργαστηριακών βιοδεικτών που μπορούν να συμβάλουν στη διάγνωση, την ταξινόμηση της βαρύτητας και την πρόγνωση ασθενών με ΚΕΚ [110,131].

Τα αποτελέσματα της προοπτικής μελέτης που πραγματοποιήθηκε σε 137 ασθενείς με ΚΕΚ ανέδειξαν ότι εργαστηριακοί παράμετροι, οι οποίοι χρησιμοποιούνται στην καθ' ημέρα κλινική πράξη, εμφανίζουν συγκρίσιμη διαγνωστική ισχύ με αρκετούς βιοδείκτες που θεωρούνται ειδικοί για το ΚΝΣ (π.χ. GFAP, S100B, UCH-L1). Πιο συγκεκριμένα, αναδείχθηκε κυρίως ο ρόλος των επιπέδων γλυκόζης ορού και του απόλυτου αριθμού ουδετερόφιλων, καθώς και ο συνδυασμός τους με άλλες εργαστηριακές παραμέτρους, όπως ο λόγος ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα (NLR), ο λόγος γλυκόζης προς κάλιο (GPR), ο λόγος αιμοπεταλίων προς λεμφοκύτταρα (PLR) και ο δείκτης SII. Οι παράμετροι αυτοί φάνηκαν χρήσιμοι για την ανίχνευση ενδοκράνιου τραυματισμού σε ασθενείς με ήπιες ΚΕΚ, την πρόβλεψη ανάγκης νευροχειρουργικής παρέμβασης, καθώς και την εκτίμηση της συνολικής επιβίωσης και της νευρολογικής έκβασης ασθενών με ΚΕΚ [131,132,133].

Αν και κανένας από αυτούς τους δείκτες δεν αποτελεί ειδικό μόριο για το ΚΝΣ, φαίνεται ότι συσχετίζονται με την ανταπόκριση του οργανισμού στο στρες και με την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος [132,133]. Η υπεργλυκαιμία του στρες και η ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων αποτελούν μόνο ένα μικρό μέρος της συνολικής αντίδρασης του οργανισμού στον τραυματισμό του εγκεφάλου. Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα έχουν δείξει ότι οι ΚΕΚ προκαλούν αύξηση της έκκρισης χημειοκινών, όπως της CXCL8/IL-8 και της CCL21, καθώς και φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως της ιντερλευκίνης IL-1, IL-6, IL-33 και του TNF-α. Η αύξηση των ουδετερόφιλων στο αίμα μετά από ΚΕΚ έχει συσχετιστεί με την αυξημένη έκκριση της χημοκίνης IL-8, η οποία αποτελεί τον κύριο χημειοτακτικό παράγοντα για την ενεργοποίηση και τη μετανάστευση των κυττάρων στην περιοχή της κάκωσης [133–136]. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι η ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων μετά την κάκωση συνδέεται με την έκκριση κυτταροκινών, όπως της MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein) ή CCL1, από τα αστροκύτταρα. Αυτές προκαλούν τη μετανάστευση μακροφάγων και μικρογλοιακών κυττάρων στην περιοχή της βλάβης, τα οποία, με τη σειρά τους, μέσω της έκκρισης επιπρόσθετων χημειοτακτικών παραγόντων, ενισχύουν περαιτέρω την ενεργοποίηση και μετανάστευση των ουδετερόφιλων [135,136]. Η παρατηρούμενη αύξηση προ-φλεγμονωδών μορίων στο αίμα, σε συνδυασμό με την ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων, οδηγεί σε διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (ΑΕΦ). Η διαταραχή αυτή φαίνεται να επιτρέπει την απελευθέρωση μορίων από τα τραυματισμένα γλοιακά και νευρικά κύτταρα στο αίμα, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται οι GFAP, S100 και UCH-L1, που αποτελούν τους κύριους βιοδείκτες ΚΕΚ στο περιφερικό αίμα. Επιπλέον, η διαταραχή του ΑΕΦ οδηγεί στην απελευθέρωση του ιστικού παράγοντα (TF), τόσο τοπικά όσο και στη συστηματική κυκλοφορία, προκαλώντας ενεργοποίηση του

ενδογενούς μονοπατιού της πήξης, η οποία φαίνεται να σχετίζεται με την τραυματική διαταραχή πήκτικότητας που συνοδεύει τις ΚΕΚ (Εικόνα 3) [86,135,136]. Ο ρόλος των φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως της IL-6 και της IL-10, έχει επίσης αναδειχθεί σε πρόσφατη μελέτη με 109 ασθενείς, όπου διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδά τους στο περιφερικό αίμα συσχετίζονταν με τη βαρύτητα της κάκωσης [137].

Εικόνα 3. Σχηματική απεικόνιση των συστηματικών φυσιολογικών μεταβολών που επάγονται μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση.



Σε σύγκριση με τη μέτρηση των ιντερλευκινών (IL), η μέτρηση του απόλυτου αριθμού ουδετερόφιλων και άλλων κυττάρων του αίματος είναι ευκολότερη, ταχύτερη και μπορεί να πραγματοποιηθεί με έναν κοινό αιματολογικό αναλυτή, ο οποίος είναι διαθέσιμος σχεδόν σε όλες τις υγειονομικές μονάδες. Επιπλέον, φαίνεται ότι υπάρχει πιθανή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων IL και ουδετερόφιλων σε ασθενείς με ΚΕΚ, όπως καταδείχθηκε σε μία post-hoc ανάλυση σε ασθενείς με διάσειση, όπου τα επίπεδα του NLR και της IL-6 εμφάνισαν σχεδόν στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($r=0.31$, 95% CI=-0.03–0.58, $p=0.06$) [138]. Το NLR έχει μελετηθεί εκτενώς τα τελευταία χρόνια ως βιοδείκτης για την αναγνώριση ενδοκράνιων κακώσεων σε ήπιες ΚΕΚ, καθώς και για την εκτίμηση της νευρολογικής πρόγνωσης σε ασθενείς με βαρύτερες ΚΕΚ. Σε πρόσφατη μελέτη με 478 ασθενείς με ΚΕΚ βρέθηκε ότι το NLR συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με το mRS score στους 6 μήνες από την κάκωση, καθώς και με

τη θνησιμότητα [139]. Σε άλλη παιδιατρική μελέτη με 82 ασθενείς με ΚΕΚ, το NLR συσχετίστηκε με τη βαρύτητα της κάκωσης και τη συνολική πρόγνωση. Το όριο NLR που φάνηκε να διακρίνει τη θνησιμότητα ήταν το 11, εύρημα παρόμοιο με το 12 που βρέθηκε για την ίδια έκβαση στην παρούσα μελέτη με ενήλικες ασθενείς [140]. Όσον αφορά τη χρήση του NLR για τη διάκριση ασθενών με ήπια ΚΕΚ και ενδοκράνιο τραυματισμό, σε μελέτη με 130 ασθενείς το NLR παρουσίασε ευαισθησία 78,1% και ειδικότητα 63% με όριο το 2,5 [117]. Το εύρημα αυτό είναι συγκρίσιμο με το αποτέλεσμα της παρούσας μελέτης, όπου το όριο ήταν 2,14, με ευαισθησία περίπου 86% και ειδικότητα 40%. Σχετικά με τη συσχέτιση του NLR με την ανάγκη νευροχειρουργικής παρέμβασης, σε μελέτη με 1.077 ασθενείς με εγκεφαλικές θλάσεις το NLR συσχετίστηκε σημαντικά με την πρόιμη αύξηση του μεγέθους των θλάσεων και την ανάγκη για χειρουργική αντιμετώπιση [141]. Συγκριτικά, στην παρούσα μελέτη το NLR ήταν σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς με ΚΕΚ που έχριζαν χειρουργικής παρέμβασης. Εκτός από το NLR, και άλλοι δείκτες εμφάνισαν προγνωστικό χαρακτήρα σε ασθενείς με ΚΕΚ, όπως το PLR και ο δείκτης SII. Το PLR έχει επίσης συσχετιστεί με την έκβαση ασθενών με μέτρια ή σοβαρή ΚΕΚ [142–144], εύρημα που επιβεβαιώθηκε και στην παρούσα μελέτη, καθώς συσχετίστηκε με την ανάγκη για χειρουργική παρέμβαση, την τελική έκβαση κατά το εξιτήριο και τη λειτουργική έκβαση στους 6 μήνες από την κάκωση. Επιπλέον, στη μελέτη των Wang et al. το PLR, σε συνδυασμό με το NLR, συσχετίστηκε με την αύξηση του μεγέθους των εγκεφαλικών θλάσεων και της αιμορραγίας [145]. Τέλος, σε μελέτη της κλινικής όπου εκπονήθηκε και η παρούσα εργασία, παρατηρήθηκε ότι το NLR αποτελεί πιθανό βιοδείκτη που μπορεί να συμβάλει στην έγκαιρη αναγνώριση αυτής της διαταραχής, με ευαισθησία περίπου 90% [146].

Η αύξηση του μεγέθους των αιμορραγικών θλάσεων σε ασθενείς με ΚΕΚ έχει συσχετιστεί άμεσα με τη διαταραχή πηκτικότητας που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς. Η διαταραχή πηκτικότητας που σχετίζεται με ΚΕΚ αποτελεί αναγνωρισμένη παθολογική οντότητα, παρόμοια με τη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ), και μπορεί να εμφανιστεί σε ποσοστό έως και 70–80% των ασθενών με σοβαρή ΚΕΚ. Όσον αφορά την παθοφυσιολογία της, σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει η απελευθέρωση ιστικού παράγοντα και άλλων σωματιδίων, όπως τα brain-derived microparticles (BDMP), από τα τραυματισμένα κύτταρα του εγκεφάλου, σε συνδυασμό με τη διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (ΑΕΦ). Οι μηχανισμοί αυτοί οδηγούν σε ενεργοποίηση των ενδογενών μηχανισμών πήξης. Η χρήση βιοδεικτών για την έγκαιρη ανίχνευση των διαταραχών πηκτικότητας μπορεί να συμβάλει στην προφύλαξη των ασθενών από τις καταστροφικές επιπλοκές που ενδέχεται να επιβαρύνουν το εγκεφαλικό παρέγχυμα [87].

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε ότι το APTT κατά την εισαγωγή των ασθενών διέφερε σημαντικά μεταξύ ασθενών με ήπιες και μέτριες/σοβαρές ΚΕΚ. Η συσχέτιση αυτή παρέμεινε σημαντική ακόμη και μετά την εξαίρεση των ασθενών που λάμβαναν αντιπηκτικά. Επιπλέον, όσον αφορά την ανάγκη πραγματοποίησης χειρουργικής παρέμβασης σε ασθενείς με ΚΕΚ, διαπιστώθηκε ότι τόσο στη μονοπαραγοντική όσο και στην πολυπαραγοντική ανάλυση, οι υψηλότερες τιμές INR κατά την εισαγωγή συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο, ενώ η λήψη αντιπηκτικών φαρμάκων δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την έκβαση αυτή. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι οι διαταραχές πηκτικότητας σε ασθενείς με ΚΕΚ πιθανόν να εκδηλώνονται πρώιμα, ήδη από την εισαγωγή του ασθενούς. Το γεγονός αυτό θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω, καθώς ενδεχομένως να υποδεικνύει ότι η αντιμετώπιση των διαταραχών πηκτικότητας, είτε με χορήγηση πλάσματος είτε με

άλλους παράγοντες πήξης, θα πρέπει να ξεκινά νωρίτερα σε ορισμένες κατηγορίες ασθενών με μέτριες ή σοβαρές ΚΕΚ.

Ο SII είναι ένας δείκτης με φυσιολογικό υπόβαθρο παρόμοιο με αυτό του NLR και του PLR, καθώς αντανακλά την απόκριση του οργανισμού στο στρες, ενώ ο βαθμός μεταβολής του φαίνεται να συσχετίζεται με τη βαρύτητα και την πρόγνωση ασθενών με διάφορα φλεγμονώδη νοσήματα. Όσον αφορά τις ΚΕΚ, ο SII έχει αρχίσει μόλις πρόσφατα να μελετάται ως πιθανός βιοδείκτης. Σε πρόσφατη μελέτη με 102 ασθενείς, ο δείκτης SII συσχετίστηκε άμεσα με την πρόγνωση ασθενών με ΚΕΚ, ενώ η διαγνωστική του ισχύς ήταν υψηλότερη από εκείνη του NLR (AUC: 0.845 vs 0.694) [147]. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν και σε άλλες μελέτες, οι οποίες ανέδειξαν τη συσχέτιση του SII με τη βαρύτητα της κάκωσης [144,148–150]. Ωστόσο, σε παιδιατρική μελέτη με 206 ασθενείς, αν και ο SII συσχετίστηκε με τη βαρύτητα της ΚΕΚ, δεν φάνηκε να σχετίζεται με την τελική έκβαση (θάνατος vs επιβίωση) [149]. Αντίστοιχα, στην παρούσα μελέτη ο δείκτης SII συσχετίστηκε με τη βαρύτητα της κάκωσης ($p=0.001$ για τη διάκριση μεταξύ ήπιων και μέτριων/σοβαρών ΚΕΚ) και εμφάνισε υψηλή αρνητική προγνωστική αξία (ΑΠΠ=94,5%) και ειδικότητα 88,8% στην πρόβλεψη της ανάγκης για νευροχειρουργική παρέμβαση. Όσον αφορά την πρόγνωση των ασθενών, ο SII συσχετίστηκε με τη λειτουργική έκβαση (GOSE score) σε ασθενείς με μέτρια/σοβαρή ΚΕΚ με στατιστικά σημαντικό τρόπο ($p<0.01$). Παρ' όλα αυτά, η ανάλυση ROC κατέδειξε χαμηλές τιμές AUC, πιθανότατα λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος.

Η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης αίματος αποτελεί συχνό εύρημα σε ασθενείς με ΚΕΚ, τόσο κατά την άφιξή τους στο ΤΕΠ όσο και κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Η σχετιζόμενη με ΚΕΚ υπεργλυκαιμία, παρόμοια με την ουδετεροφιλία,

αντανακλά την απάντηση του οργανισμού στο στρες. Το οργανικό στρες οδηγεί σε ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και διέγερση του άξονα υποθαλάμου–υπόφυσης–επινεφριδίων, με αποτέλεσμα την έκκριση κατεχολαμινών, κορτιζόλης και αυξητικής ορμόνης, καθώς και την ενίσχυση της ηπατικής γλυκονεογένεσης, που συνολικά προκαλούν αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα [151]. Ένας επιπλέον μηχανισμός που έχει συσχετιστεί με την υπεργλυκαιμία σε ασθενείς με ΚΕΚ είναι η αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη, ως συνέπεια της έκκρισης κυτταροκινών όπως η IL-1 και ο TNF-α [151,152]. Φυσιολογικά, η υπεργλυκαιμία αυτή αποσκοπεί στην κάλυψη των αυξημένων ενεργειακών αναγκών των περιφερικών οργάνων σε συνθήκες στρες και στη διοχέτευση της γλυκόζης σε όργανα προτεραιότητας (εγκέφαλος, καρδιά) μέσω ρύθμισης της ινσουλινοαντίστασης. Ωστόσο, ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα γλυκόζης έχουν συσχετιστεί με δυσμενή έκβαση ασθενών με ΚΕΚ. Πιο συγκεκριμένα, η υπεργλυκαιμία κατά την εισαγωγή ασθενών με ΚΕΚ έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνητότητα και νοσηρότητα, καθώς και με χειρότερη λειτουργική και νευρολογική πρόγνωση [151–156].

Η συσχέτιση της υπεργλυκαιμίας με δυσμενή πρόγνωση σε ασθενείς με ΚΕΚ έχει παρατηρηθεί και στη μελέτη IMPACT, όπου η συγκέντρωση της γλυκόζης αποτελεί παράμετρο του σκορ πρόγνωσης σε ασθενείς με βαριά ΚΕΚ [46]. Ένας παθοφυσιολογικός μηχανισμός που έχει προταθεί είναι ότι η μειωμένη εγκεφαλική ροή αίματος λόγω ενδοκράνιας υπέρτασης οδηγεί σε περιοχική υποξυγοναιμία. Η τοπική υποξία, σε συνδυασμό με τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης, προάγει τον αναερόβιο μεταβολισμό, οδηγώντας σε γαλακτική οξέωση και συνεπώς σε τοπική βλάβη των νευρώνων και των γλοιακών κυττάρων [154]. Στην παρούσα ανάλυση, τα επίπεδα γλυκόζης αίματος σε ασθενείς με μέτρια/σοβαρή ΚΕΚ συσχετίστηκαν σημαντικά με το pH και τη συγκέντρωση γαλακτικού οξέος κατά την εισαγωγή στο ΤΕΠ, εύρημα

που υποστηρίζει τη θεωρία της σχέσης υπεργλυκαιμίας και γαλακτικής οξέωσης. Επιπλέον, όπως αναφέρεται και στη βιβλιογραφία [151–154], παρατηρήθηκε συσχέτιση της υπεργλυκαιμίας με τη βαρύτητα της κάκωσης, την εμφάνιση τραυματικών ευρημάτων στην αξονική τομογραφία εγκεφάλου σε ασθενείς με ήπιες ΚΕΚ, την ανάγκη επείγουσας νευροχειρουργικής παρέμβασης και τη θανατηφόρο έκβαση. Εκτός από τον ρόλο της γλυκόζης ως μεμονωμένου βιοδείκτη, αναδείχθηκε και ο προγνωστικός ρόλος της παραμέτρου λόγος γλυκόζης προς κάλιο (Glucose/K ratio ή GPR). Κατά την εισαγωγή των ασθενών, ο GPR συσχετίστηκε με τη βαρύτητα της ΚΕΚ, τη διάκριση μεταξύ ήπιων ΚΕΚ και ενδοκράνιου τραυματισμού, την ανάγκη για νευροχειρουργική παρέμβαση και τη διάκριση μεταξύ ευνοϊκής και μη ευνοϊκής έκβασης βάσει του GOS score. Η παράμετρος GPR προέκυψε από την παρατήρηση ότι οι ασθενείς με μέτριες/σοβαρές ΚΕΚ εμφάνιζαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις καλίου σε σύγκριση με τους ασθενείς με ήπιες ΚΕΚ, εύρημα πιθανόν σχετιζόμενο με την απόκριση στο στρες, όπως και η υπεργλυκαιμία. Η υποκαλιαιμία σε συνθήκες οργανικού στρες είναι συχνό εύρημα και έχει συσχετιστεί με την έκκριση κατεχολαμινών, καθώς και με τη διέγερση του άξονα υποθαλάμου–υπόφυσης–επινεφριδίων, που οδηγεί σε αυξημένη έκκριση κορτιζόλης και αλδοστερόνης [157]. Για να διερευνηθεί αν η μεταβολή του NLR σε ασθενείς με ΚΕΚ έχει παρόμοιο φυσιολογικό υπόβαθρο με τη μεταβολή του GPR, πραγματοποιήθηκε ανάλυση συσχέτισης, η οποία ανέδειξε θετική και στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δύο δεικτών. Από τη βιβλιογραφία προκύπτει ότι ο GPR έχει επίσης συσχετιστεί με τη βαρύτητα της κάκωσης και τη θνησιμότητα στον πρώτο μήνα μετά την ΚΕΚ, σε μελέτη με 146 ασθενείς με βαριά ΚΕΚ [157]. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν και σε άλλη μελέτη με 47 ασθενείς με ΚΕΚ [158].

Η χρήση του ChatGPT-4 στην παρούσα μελέτη ως εργαλείο διαλογής ασθενών με ήπιες ΚΕΚ ανέδειξε τον πιθανό συμβουλευτικό ρόλο των μεγάλων γλωσσικών μοντέλων, καθώς το ChatGPT-4 με την χρήση του prompt για την σύσταση για ΑΤ εγκεφάλου είχε παρόμοια ευαισθησία με το CCHR. Όσον αφορά τα μοντέλα για την πρόβλεψη ενδοκράνιου τραυματισμού, το prompt που σύστηνε την χρήση τεκμηριωμένων κλινικών κριτηρίων είχε υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια σε σχέση με το μοντέλο προσομοίωσης ιατρού επειγόντων, το οποίο πιθανόν να υποδηλώνει την ικανότητα των μεγάλων γλωσσικών μοντέλων να ευθυγραμμίζονται με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Ωστόσο η τροποποίηση των prompt σε μελλοντικές μελέτες παράλληλα με την βελτίωση των μοντέλων ίσως να οδηγήσει σε αύξηση της διαγνωστικής ακρίβειας και την χρήση τους ως επικουρικά εργαλεία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από την περιγραφική και στατιστική ανάλυση των δεδομένων προκύπτουν τα ακόλουθα συμπεράσματα για κάθε έναν από τους σκοπούς της μελέτης:

Αναφορικά με τις εργαστηριακές παραμέτρους κατά την εισαγωγή, που διαφοροποιούν ασθενείς με ήπια ΚΕΚ από εκείνους με μέτρια/σοβαρή ΚΕΚ, διαπιστώθηκε ότι διάφοροι δείκτες, όπως οι τιμές τρανσαμινασών (AST, ALT), οι χρόνοι πήξης (PT/INR/APTT), ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων, λεμφοκυττάρων και ηωσινοφίλων, καθώς και κλινικές παράμετροι όπως η βαρύτητα της κάκωσης και το εάν αυτή ήταν μεμονωμένη, διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων ($p<0,05$). Από την ανάλυση δευτερογενών παραμέτρων προέκυψε ότι οι δείκτες KLR ($p=0,009$), GLR ($p=0,00146$), NLR ($p=0,00092$), PLR ($p=0,0074$) και SII ($p=0,001$) παρουσίασαν επίσης στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ήπιων και μέτριων/σοβαρών ΚΕΚ.

Για τη διάκριση ασθενών με ήπια ΚΕΚ που εμφάνισαν ενδοκράνιο τραυματισμό στην αξονική τομογραφία εγκεφάλου, βρέθηκε ότι ο αριθμός ουδετερόφιλων (6,46 vs 9,53) συσχετίστηκε σημαντικά με θετικά ευρήματα στην απεικόνιση. Στη μελέτη δευτερογενών παραμέτρων στο σύνολο των ασθενών με ΚΕΚ, παρατηρήθηκε ότι οι δείκτες NLR ($p=0,002$), PLR ($p=0,028$) και GPR ($p=0,019$) συνδέθηκαν σημαντικά με την παρουσία ενδοκρανίου τραυματισμού.

Οι κλινικοί παράμετροι που βρέθηκαν να συσχετίζονται με την ανάγκη χειρουργικής παρέμβασης ήταν η κλίμακα Γλασκώβης, η λήψη αντιπηκτικών φαρμάκων και η κορική κατάσταση του ασθενούς ($p<0,01$). Μεταξύ των εργαστηριακών παραμέτρων, στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις αναδείχθηκαν για τα επίπεδα γλυκόζης αίματος ($p<0,01$), CK ($p=0,023$), PT ($p<0,01$), APTT ($p=0,027$), INR ($p<0,01$), τον απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων ($p<0,001$) (Εικόνα 4), λεμφοκυττάρων ($p<0,001$), τη συγκέντρωση καλίου ($p=0,011$) και την AST ($p<0,001$). Η διαγνωστική ισχύς του μοντέλου ήταν υψηλή ($AUC=0,865$), με εξειδίκευση 95,4%, αλλά περιορισμένη ευαισθησία (41,2%). Επιπλέον, οι δείκτες NLR, PLR, GPR και SII συσχετίστηκαν σημαντικά με την ανάγκη για χειρουργική παρέμβαση ($p<0,001$).

Η μονοπαραγοντική ανάλυση για την τελική έκβαση (επιβίωση/θάνατος) ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της θνησιμότητας με την παρουσία ανισοκορίας κατά την εισαγωγή ($p=0,002$), ενδοκοιλιακής αιμορραγίας ($p<0,001$), υποσκληριδίου αιματώματος ($p=0,023$), υπαραχνοειδούς αιμορραγίας ($p=0,019$), μετατόπισης μέσης γραμμής ($p=0,001$) και πρώιμων ενδονοσοκομειακών επιπλοκών ($p<0,001$). Στις συνεχείς μεταβλητές, σημαντικές διαφορές μεταξύ επιζώντων και μη παρατηρήθηκαν για την ηλικία ($p<0,001$), τα επίπεδα γλυκόζης ($p<0,001$), CK ($p=0,043$), PT ($p<0,001$), APTT ($p=0,036$), INR ($p=0,001$), αιμοσφαιρίνη ($p=0,005$), ουρία ($p=0,005$), ALT ($p=0,003$), AST ($p=0,033$), pH ($p<0,001$), pCO_2 ($p<0,001$), γαλακτικό οξύ ($p<0,001$), τις ημέρες νοσηλείας σε ΜΕΘ ($p<0,001$) και τις ημέρες μηχανικής υποστήριξης αναπνοής ($p<0,001$). Η ROC ανάλυση για NLR και PLR στην πρόβλεψη της έκβασης κατά το εξιτήριο ανέδειξε μέτρια διαγνωστική ικανότητα (NLR: AUC=0,557, cut-off=13,17, PLR: AUC=0,543, cut-off=219,19).

Η ανάλυση της λειτουργικής έκβασης (GOSE στους 6 μήνες) έδειξε ότι η καλή πρόγνωση (GOSE 5–8) συσχετίστηκε με απουσία υπαραχνοειδούς αιμορραγίας ($p=0,006$) και υποσκληριδίου αιματώματος ($p=0,038$). Αντίθετα, η δυσμενής έκβαση συνδέθηκε με διασωλήνωση κατά την εισαγωγή ($p=0,030$), λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ($p=0,027$) και μεγαλύτερη ηλικία ($p=0,036$). Μεταξύ των δευτερογενών παραμέτρων, οι δείκτες NLR, PLR και SII εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερες τιμές σε ασθενείς με δυσμενή έκβαση ($p<0,001$), ενώ ο GPR δεν παρουσίασε στατιστική σημαντικότητα ($p=0,150$). Οι ROC αναλύσεις για αυτούς τους δείκτες κατέδειξαν AUC<0,5.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αξιολόγηση της βαρύτητας και της πρόγνωσης των ασθενών με κρανιοεγκεφαλική κάκωση (ΚΕΚ) αποτελεί σημαντική παράμετρο για την έγκαιρη και κατάλληλη λήψη κλινικών αποφάσεων. Η μελέτη είχε ως σκοπό την διερεύνηση του ρόλου των κλινικών καθώς και των εργαστηριακών παραμέτρων ρουτίνας που λαμβάνονται από το περιφερικό αίμα, ως πιθανούς βιοδείκτες ΚΕΚ. Στην μελέτη έλαβαν μέρος 137 ασθενείς με ΚΕΚ. Η διάρκεια της μελέτης ήταν 3-έτη.

Η σύγκριση των ασθενών με ήπια ΚΕΚ έναντι αυτών με μέτρια/σοβαρή ΚΕΚ ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές σε πολλαπλές εργαστηριακές παραμέτρους συμπεριλαμβανομένου της γλυκόζης καθώς και του απόλυτου αριθμού ουδετερόφιλων, λεμφοκυττάρων, αλλά και σε κλινικές παραμέτρους όπως η βαρύτητα του μηχανισμού κάκωσης.

Η διάκριση μεταξύ ασθενών με ήπια ΚΕΚ που είχαν θετικά ευρήματα στην αξονική τομογραφία και αυτών με αρνητικά ευρήματα κατέδειξε ότι στατιστικά σημαντική συσχέτιση εμφάνισαν μόνο ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων, ενώ μετά τον αποκλεισμό ασθενών με ακραίες τιμές γλυκόζης ή ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη ,προστέθηκε και η γλυκόζη. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων παρέμεινε ανεξάρτητος δείκτης. Από τους δευτερογενείς δείκτες, υψηλές τιμές Neutrophile to Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet to Lymphocyte Ratio (PLR) και Glucose to Potassium Ratio (GPR) σχετίστηκαν με θετική ΑΤ.

Η ανάγκη για επείγουσα χειρουργική παρέμβαση συσχετίστηκε κλινικά με χαμηλή κλίμακα Γλασκώβης, λήψη αντιπηκτικών και ανισοκορία. Από τους εργαστηριακούς δείκτες, η γλυκόζη, το INR και τα ουδετερόφιλα παρέμειναν ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση. Το μοντέλο

εμφάνισε υψηλή ειδικότητα αλλά περιορισμένη ευαισθησία. Οι δευτερογενείς δείκτες NLR, PLR, GPR συσχετίστηκαν ισχυρά με την ανάγκη για χειρουργείο, με υψηλή αρνητική προγνωστική αξία αλλά μέτρια ευαισθησία.

Η τελική έκβαση (επιβίωση/θάνατος) των ασθενών κατά το εξιτήριο συσχετίστηκε την ηλικία, το μέγεθος του υποσκληριδίου αιματώματος, και εργαστηριακές παραμέτρους όπως την συγκέντρωση της γλυκόζης, τους χρόνους πήξης, τις ημέρες νοσηλείας σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) και μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής. Για την πρόβλεψη σοβαρής ενδονοσοκομειακής επιπλοκής ή θανάτου στις 15 ημέρες η γλυκόζη και το NLR εμφάνισαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση.

Η ανάλυση της λειτουργικής έκβασης στους 6 μήνες έδειξε ότι η καλή πρόγνωση σχετιζόταν με την απουσία υπαραχνοειδούς και υποσκληριδίου αιμορραγίας, ενώ η δυσμενής έκβαση συσχετίστηκε με διασωλήνωση κατά την εισαγωγή, λήψη αντιαιμοπεταλιακών, και την μεγαλύτερη ηλικία. Οι δευτερογενείς δείκτες (NLR, PLR, SII) εμφάνισαν υψηλότερες τιμές σε ασθενείς με φτωχότερη έκβαση.

ABSTRACT

The prediction of the severity and prognosis of patients with traumatic brain injury (TBI) is crucial for timely and appropriate clinical decision-making. In the present study, we sought to investigate whether clinical factors and routine laboratory parameters obtained from the peripheral blood of patients with TBI presented to the emergency department (ED) can be utilized as potential TBI biomarkers. The duration of the study was three years and included a total of 137 patients.

Univariate analysis between patients with mild TBI and moderate/severe TBI revealed statistically significant differences in several laboratory biomarkers, including glucose and the absolute number of neutrophils and lymphocytes, as well as in clinical parameters including the severity of the mechanism of injury.

Regarding the role of laboratory parameters as diagnostic biomarkers of traumatic intracranial injury in patients with mild traumatic brain injury (mTBI), statistically significant differences were only observed for the absolute neutrophil count (ANC). However, after excluding patients with extreme glucose values or known history of diabetes mellitus (DM), glucose was also found to be a significant factor. Additionally, higher values of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and glucose-to-potassium ratio (GPR) were correlated with positive CT findings.

In patients requiring urgent neurosurgical intervention, risk factors were found to be low Glasgow Coma Scale (GCS), use of anticoagulants, and anisocoria. Among the laboratory parameters, the NLR, PLR, GPR, and SII were significantly associated with neurosurgical intervention, with high negative predictive value but moderate sensitivity.

Patients' fatal outcome at discharge was associated with increased age, size of subdural hematoma, glucose levels, prolonged coagulation times, days of intensive care unit (ICU) hospitalization, and days of mechanical ventilation. For the prediction of major complication or death within 15 days, glucose and NLR showed a statistically significant correlation. Finally, factors related to poor functional outcome at 6 months included the presence of subarachnoid or subdural hemorrhage, intubation at admission, use of antiplatelets, and increased age. Secondary parameters, including NLR, PLR, and SII, had significantly higher values in patients with poorer outcomes.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dewan MC, Rattani A, Gupta S, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2018 Apr 1:1-18.
2. Nguyen R, Fiest KM, McChesney J, et al. The International Incidence of Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci*. 2016 Nov;43(6):774-785.
3. Katsaragakis S, Drimousis PG, Toutouzas K, et al. Traumatic brain injury in Greece: report of a countrywide registry. *Brain Inj*. 2010;24(6):871-6.
4. Finkelstein E, Corso P, Miller T. The incidence and economic burden of injuries in the United States. New York: Oxford University Press; 2006.
5. Guan B, Anderson DB, Chen L, et al. Global, regional and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ Open*. 2023;13(10):e075049.
6. Zhong H, Feng Y, Shen J, et al. Global Burden of Traumatic Brain Injury in 204 Countries and Territories From 1990 to 2021. *American journal of preventive medicine*. 2025;68(4):754–763.
7. Hawryluk GW, Manley GT. Classification of traumatic brain injury: past, present, and future. *Handbook of clinical neurology*. 2015;127:15–21.
8. Marmarou A. A review of progress in understanding the pathophysiology and treatment of brain edema. *Neurosurg Focus*. 2007;22:E1.
9. Harris OA, Herrick DB. Penetrating Brain Injury. In: Raksin PB, ed. *Acute Care Neurosurgery by Case Management*. Springer, Cham; 2022.
10. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2(7872):81-4.

11. Basak D, Chatterjee S, Attergrim J, et al. Glasgow coma scale compared to other trauma scores in discriminating in-hospital mortality of traumatic brain injury patients admitted to urban Indian hospitals: A multicentre prospective cohort study. *Injury*. 2023;54(1):93–99.
12. Lampros M, Symeou S, Vlachos N, et al. Applications of machine learning in pediatric traumatic brain injury (pTBI): a systematic review of the literature. *Neurosurgical review*. 2024;47(1):737.
13. Tamburrelli FC, Meluzio MC, Masci G, et al. Etiopathogenesis of Traumatic Spinal Epidural Hematoma. *Neurospine*. 2018;15(1):101-107.
14. Bonow RH, Barber J, Temkin NR, et al. The Outcome of Severe Traumatic Brain Injury in Latin America. *World Neurosurg*. 2018;111:e82-e90.
15. Kanematsu R, Hanakita J, Takahashi T, et al. Radiologic Features and Clinical Course of Chronic Spinal Epidural Hematoma: Report of 4 Cases and Literature Review. *World Neurosurg*. 2018;120:82-89.
16. Yang J, Shen M. Comparison of Craniotomy Versus Decompressive Craniectomy for Acute Subdural Hematoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World neurosurgery*. 2024;188:e194–e206.
17. Wilberger JE Jr, Harris M, Diamond DL. Acute subdural hematoma: morbidity, mortality, and operative timing. *Journal of neurosurgery*. 1991;74(2):212–218.
18. Sieswerda-Hoogendoorn T, Postema FAM, Verbaan D, et al. Age determination of subdural hematomas with CT and MRI: a systematic review. *European journal of radiology*. 2014;83(7):1257–1268.
19. Modi NJ, Agrawal M, Sinha VD. Post-traumatic subarachnoid hemorrhage: A review. *Neurology India*. 2016;64 Suppl:S8–S13.

20. Griswold DP, Fernandez L, Rubiano AM. Traumatic Subarachnoid Hemorrhage: A Scoping Review. *J Neurotrauma*. 2022;39(1-2):35-48.
21. Leijdesdorff HA, van Dijk JT, Krijnen P, et al. Injury pattern, hospital triage, and mortality of 1250 patients with severe traumatic brain injury caused by road traffic accidents. *J Neurotrauma*. 2014;31(5):459-65.
22. Cepeda S, Gómez PA, Castaño-Leon AM, et al. Traumatic Intracerebral Hemorrhage: Risk Factors Associated with Progression. *J Neurotrauma*. 2015;32(16):1246-53.
23. Martínez-Valverde T, Vidal-Jorge M, Martínez-Saez E, et al. Sulfonylurea Receptor 1 in Humans with Post-Traumatic Brain Contusions. *J Neurotrauma*. 2015;32(19):1478-87.
24. Hutchinson PJ, Kolias AG, Timofeev IS, et al. Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. *N Engl J Med*. 2016;375(12):1119-30.
25. Tsitsopoulos PP, Abu Hamdeh S, Marklund N. Current Opportunities for Clinical Monitoring of Axonal Pathology in Traumatic Brain Injury. *Front Neurol*. 2017;8:599.
26. Henninger N, Compton RA, Khan MW, et al. “Don’t Lose Hope Early”: Hemorrhagic Diffuse Axonal Injury on Head Computed Tomography Is Not Associated with Poor Outcome in Moderate to Severe Traumatic Brain Injury Patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;84:473–482.
27. Lampros M, Vlachos N, Tsitsopoulos PP, et al. The Role of Novel Imaging and Biofluid Biomarkers in Traumatic Axonal Injury: An Updated Review. *Biomedicines*. 2023;11:2312.

28. Feldman JS, Farnoosh S, Kellman RM, et al. Skull Base Trauma: Clinical Considerations in Evaluation and Diagnosis and Review of Management Techniques and Surgical Approaches. *Semin Plast Surg.* 2017;31(4):177-188.
29. Menkü A, Koç RK, Tucer B, et al. Clivus fractures: clinical presentations and courses. *Neurosurg Rev.* 2004;27(03):194–198.
30. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lancet.* 2001;357(9266):1391–1396.
31. Kuppermann N, Holmes JF, Dayan PS, et al. Identification of children at very low risk of clinically important brain injuries after head trauma: a prospective cohort study. *Lancet.* 2009;374(9696):1160–1170.
32. Maas AIR, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol.* 2017;16(12):987–1048.
33. NICE Clinical Guideline. Head injury: assessment and early management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). CG176. 2014.
34. Vossough A, et al. Skull radiography in the evaluation of minor head trauma: is it useful? *Pediatr Radiol.* 2008;38(5):526–30.
35. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, et al. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *Journal of neurotrauma.* 1992;9 Suppl 1:S287–S292.
36. Maas AI, Hukkelhoven CW, Marshall LF, et al. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. *Neurosurgery.* 2005;57(6):1173–1182.
37. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet.* 1975;1(7905):480–484.

38. Wilson JT, Pettigrew LE, Teasdale GM. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. *Journal of neurotrauma*. 1998;15(8):573–585.
39. Hagen C, Malkmus D, Durham P. Levels of cognitive functioning. Downey, CA: Rancho Los Amigos Hospital; 1972.
40. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*. 2017;48(7):2007-2012.
41. Maas AIR, Steyerberg EW, Butcher I, et al. Prognostic value of computerized tomography scan characteristics in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *Journal of neurotrauma*. 2007;24(2):303–314.
42. MRC CRASH Trial Collaborators, Perel P, Arango M, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ*. 2008;336(7641):425–429.
43. Roozenbeek B, Lingsma HF, Lecky FE, et al. Prediction of outcome after moderate and severe traumatic brain injury: external validation of the International Mission on Prognosis and Analysis of Clinical Trials (IMPACT) and Corticoid Randomisation After Significant Head injury (CRASH) prognostic models. *Critical care medicine*. 2012;40(5):1609–1617.
44. Harrison DA, Griggs KA, Prabhu G, et al. External Validation and Recalibration of Risk Prediction Models for Acute Traumatic Brain Injury among Critically Ill Adult Patients in the United Kingdom. *J Neurotrauma*. 2015;32(19):1522–1537.
45. Yue JK, Lee YM, Sun X, et al. Performance of the IMPACT and CRASH prognostic models for traumatic brain injury in a contemporary multicenter cohort: a TRACK-TBI study. *Journal of Neurosurgery*. 2024;141(2):417–429.

46. National Cancer Institute. Biomarker definition. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/biomarker>.
47. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5(6):463–466.
48. Chauvie S, Mazzoni LN, O'Doherty J. A Review on the Use of Imaging Biomarkers in Oncology Clinical Trials: Quality Assurance Strategies for Technical Validation. *Tomography*. 2023;9(5):1876–1902.
49. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018;243(3):213–221.
50. Robb MA, McInnes PM, Califf RM. Biomarkers and surrogate endpoints: developing common terminology and definitions. *JAMA*. 2016;315:1107–1108.
51. Bartlett JW, Frost C. Reliability, repeatability and reproducibility: analysis of measurement errors in continuous variables. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2008;31(4):466–475.
52. Rudeck J, Vogl S, Banneke S, et al. Repeatability analysis improves the reliability of behavioral data. *PLoS One*. 2020;15(4):e0230900.
53. Abdul Ghaaliq Lalkhen, McCluskey A. Clinical tests: sensitivity and specificity. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2008;8(6):221–223.
54. Trevethan R. Sensitivity, Specificity, and Predictive Values: Foundations, Pliabilities, and Pitfalls in Research and Practice. *Frontiers in public health*. 2017;5:307.
55. Carmine Zoccali, Tripepi G, Stel V, et al. Biomarkers in clinical epidemiology studies. *Clinical Kidney Journal*. 2024;17(6):sfae130.

56. Pascoal TA, Aguzzoli CS, Lussier FZ, et al. Insights into the use of biomarkers in clinical trials in Alzheimer's disease. *EBioMedicine*. 2024;108:105322.
57. Schneider JE, Sidhu MK, Doucet C, et al. Economics of cancer biomarkers. *Personalized medicine*. 2012;9(8):829–837.
58. Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ*. 2005;173(10):1191–1202.
59. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. 2020.
60. Harrell FE Jr. Regression Modeling Strategies with Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis. 2nd ed. Springer; 2015.
61. Xue Ying. *J. Phys.: Conf. Ser.* 2019;1168:022022.
62. Taylor JM, Ankerst DP, Andridge RR. Validation of biomarker-based risk prediction models. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(19):5977–5983.
63. Teutsch SM, Bradley LA, Palomaki GE, et al. The Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Initiative: methods of the EGAPP Working Group. *Genet Med*. 2009;11:3–14.
64. Pepe MS, Feng Z, Janes H, et al. Pivotal evaluation of the accuracy of a biomarker used for classification or prediction: standards for study design. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:1432–1438.
65. Fawcett T. An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognition Letters*. 2006;27(8):861–874.
66. Berrar D. Performance Measures for Binary Classification. In: *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology*. Elsevier; 2019. p. 546–560.
67. Blennow K, Hardy J, Zetterberg H. The neuropathology and neurobiology of traumatic brain injury. *Neuron*. 2016;88(6):886–899.

68. Kumar A, Loane DJ. Neuroinflammation after traumatic brain injury: opportunities for therapeutic intervention. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2012;26(8):1191–1201.
69. Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *The Lancet Neurology*. 2017;16(12):987–1048.
70. Roozenbeek B, Maas AI, Menon DK. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nature Reviews Neurology*. 2013;9(4):231–236.
71. Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *British Journal of Anaesthesia*. 2007;99(1):4–9.
72. Zetterberg H, Blennow K. Fluid biomarkers for mild traumatic brain injury and related conditions. *Nature Reviews Neurology*. 2015;12(10):563–574.
73. Ghaith HS, Nawar AA, Gabra MD, et al. A Literature Review of Traumatic Brain Injury Biomarkers. *Molecular Neurobiology*. 2022;59(7):4141–4158.
74. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lancet*. 2001;357(9266):1391–1396.
75. Kuppermann N, Holmes JF, Dayan PS, et al. Identification of children at very low risk of clinically-important brain injuries after head trauma: a prospective cohort study. *Lancet*. 2009;374(9696):1160–1170.
76. Brenner DJ, et al. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176(2):289–296.
77. Bazarian JJ, Welch RD, Caudle K, et al. Accuracy of a rapid glial fibrillary acidic protein/ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 test for the prediction of intracranial injuries on head computed tomography after mild traumatic brain

- injury. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2021;28(11):1308–1317.
78. Habli Z, Kobeissy F, Khraiche ML. Advances in point-of-care platforms for traumatic brain injury: recent developments in diagnostics. *Reviews in the neurosciences*. 2022;33(3):327–345.
 79. Okonkwo DO, Puffer RC, Puccio AM, et al. Point-of-Care Platform Blood Biomarker Testing of Glial Fibrillary Acidic Protein versus S100 Calcium-Binding Protein B for Prediction of Traumatic Brain Injuries. *J Neurotrauma*. 2020;37(23):2460–2470.
 80. Abbott. Abbott Receives FDA Clearance for Whole Blood Rapid Test to Help with Assessment of Concussion at the Patient’s Bedside. Abbott MediaRoom. 2024 Apr 1.
 81. Wang KK, Yang Z, Zhu T, et al. An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018;18(2):165–180.
 82. Papa L, McKinley WI, Valadka AB, et al. Diagnostic Performance of GFAP, UCH-L1, and MAP-2 Within 30 and 60 Minutes of Traumatic Brain Injury. *JAMA Netw Open*. 2024;7(9):e2431115.
 83. Di Battista AP, Buonora JE, Rhind SG, et al. Blood Biomarkers in Moderate-To-Severe Traumatic Brain Injury: Potential Utility of a Multi-Marker Approach in Characterizing Outcome. *Front Neurol*. 2015;6:110.
 84. Thelin EP, Nelson DW, Bellander BM. Secondary Peaks of S100B in Serum Relate to Subsequent Radiological Pathology in Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care*. 2014;20:217–229.

85. Petzold A, Green AJ, Keir G, et al. Role of serum S100B as an early predictor of high intracranial pressure and mortality in brain injury: a pilot study. *Crit Care Med.* 2002;30(12):2705–2710.
86. Vlachos N, Lampros MG, Lianos GD, et al. Blood biomarkers for predicting coagulopathy occurrence in patients with traumatic brain injury: a systematic review. *Biomark Med.* 2022;16(12):935–945.
87. Maegele M, Schöchl H, Menovsky T, et al. Coagulopathy and haemorrhagic progression in traumatic brain injury: advances in mechanisms, diagnosis, and management. *Lancet Neurol.* 2017;16(8):630–647.
88. Liang Y, Tong F, Zhang L, et al. ITRAQ-Based Proteomic Analysis Discovers Potential Biomarkers of Diffuse Axonal Injury in Rats. *Brain Res Bull.* 2019;153:289–304.
89. Zhang P, Zhu S, Zhao M, et al. Identification of Plasma Biomarkers for Diffuse Axonal Injury in Rats by ITRAQ-Coupled LC–MS/MS and Bioinformatics Analysis. *Brain Res Bull.* 2018;142:224–232.
90. Hossain I, Marklund N, Czeiter E, et al. Blood biomarkers for traumatic brain injury: A narrative review of current evidence. *Brain Spine.* 2023;4:102735.
91. Mavroudis I, Petridis F, Balmus IM, et al. Review on the Role of Salivary Biomarkers in the Diagnosis of Mild Traumatic Brain Injury and Post-Concussion Syndrome. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(8):1367.
92. Rodríguez-Rodríguez A, Egea-Guerrero JJ, León-Justel A, et al. Role of S100B protein in urine and serum as an early predictor of mortality after severe traumatic brain injury in adults. *Clin Chim Acta.* 2012;414:228–233.

93. Dzierżęcki S, Ząbek M, Zaczyński A, et al. Prognostic properties of the association between the S-100B protein levels and the mean cerebral blood flow velocity in patients diagnosed with severe traumatic brain injury. *Biomed Rep.* 2022;17(1):58.
94. Minkkinen M, Iverson GL, Kotilainen AK, et al. Prospective Validation of the Scandinavian Guidelines for Initial Management of Minimal, Mild, and Moderate Head Injuries in Adults. *J Neurotrauma.* 2019;36(20):2904–2912.
95. Lakshmipriya T, Gopinath SCB. UCH-L1 and GFAP: Efficient biomarkers for diagnosing traumatic brain injury. *Brain Spine.* 2024;4:102913.
96. Li D, Liu X, Liu T, et al. Neurochemical regulation of the expression and function of glial fibrillary acidic protein in astrocytes. *Glia.* 2020;68(5):878–897.
97. Czeiter E, Amrein K, Gravesteyn BY, et al. Blood biomarkers on admission in acute traumatic brain injury: Relations to severity, CT findings and care path in the CENTER-TBI study. *EBioMedicine.* 2020;56:102785.
98. Yue JK, Yuh EL, Korley FK, et al. Association between plasma GFAP concentrations and MRI abnormalities in patients with CT-negative traumatic brain injury in the TRACK-TBI cohort: a prospective multicentre study. *Lancet Neurol.* 2019;18(10):953–961.
99. Bishop P, Rocca D, Henley JM. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1): structure, distribution and roles in brain function and dysfunction. *Biochem J.* 2016;473(16):2453–2462.
100. Diaz-Arrastia R, Wang KK, Papa L, et al. Acute biomarkers of traumatic brain injury: relationship between plasma levels of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein. *J Neurotrauma.* 2014;31(1):19–25.

101. Bazarian JJ, Biberthaler P, Welch RD, et al. Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study. *Lancet Neurol.* 2018;17(9):782–789.
102. Bazarian JJ, Welch RD, Caudle K, et al. Accuracy of a rapid glial fibrillary acidic protein/ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 test for the prediction of intracranial injuries on head computed tomography after mild traumatic brain injury. *Acad Emerg Med.* 2021;28(11):1308–1317.
103. Siedler DG, Chuah MI, Kirkcaldie MTK, et al. Diffuse Axonal Injury in Brain Trauma: Insights from Alterations in Neurofilaments. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:429.
104. Ljungqvist J, Zetterberg H, Mitsis M, et al. Serum Neurofilament Light Protein as a Marker for Diffuse Axonal Injury: Results from a Case Series Study. *J Neurotrauma.* 2017;34:1124–1127.
105. Žurek J, Bartlová L, Fedora M. Hyperphosphorylated Neurofilament NF-H as a Predictor of Mortality after Brain Injury in Children. *Brain Inj.* 2011;25:221–226.
106. Medeiros R, Baglietto-Vargas D, LaFerla FM. The Role of Tau in Alzheimer's Disease and Related Disorders. *CNS Neurosci Ther.* 2010;17:514–524.
107. Barbier P, Zejneli O, Martinho M, et al. Role of Tau as a Microtubule-Associated Protein: Structural and Functional Aspects. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:204.
108. Tomita K, Nakada T, Oshima T, et al. Tau Protein as a Diagnostic Marker for Diffuse Axonal Injury. *PLoS ONE.* 2019;14:e0214381.
109. Lampros M, Vlachodimitropoulou L, Alexiou GA, et al. Reader Response: Utility of Acute and Subacute Blood Biomarkers to Assist Diagnosis in CT-Negative Isolated Mild Traumatic Brain Injury. *Neurology.* 2024;103(3):e209336.

110. Lampros MG, Alexiou GA, Voulgaris S. Letter to the Editor. Coagulopathy in TBI: the emerging role of biomarkers. *Journal of Neurosurgery*. 2025;142(6):1836–1837.
111. Alexiou GA, Lianos G, Fotakopoulos G, et al. Admission glucose and coagulopathy occurrence in patients with traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2014;28(4):438–441.
112. Siempis T, Georgalis PA, Lianos GD, et al. Blood Biomarkers for Prediction of Positive CT Findings in Mild Traumatic Brain Injury in Paediatric Population. *J Integr Neurosci*. 2023;22(4):91.
113. Yuan T, He H, Liu Y, et al. Association between blood glucose levels and Glasgow Outcome Score in patients with traumatic brain injury: secondary analysis of a randomized trial. *Trials*. 2022;23:38.
114. Shi J, Dong B, Mao Y, et al. Review: Traumatic brain injury and hyperglycemia, a potentially modifiable risk factor. *Oncotarget*. 2016;7(43):71052–71061.
115. Ulloque-Badaracco JR, Salas-Tello WI, Al-Kassab-Córdova A, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2021;75(11):e14596.
116. Weedle RC, Da Costa M, Veerasingam D, et al. The use of neutrophil lymphocyte ratio to predict complications post cardiac surgery. *Ann Transl Med*. 2019;7(23):778.
117. Alexiou GA, Lianos GD, Tzima A, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictive biomarker for computed tomography scan use in mild traumatic brain injury. *Biomark Med*. 2020;14(12):1085–1090.

118. Srinivasan S, Hegde A, Ballal V, et al. Neutrophil-Lymphocyte ratio: A novel outcome prognosticator following traumatic brain injury: A retrospective analysis. *World Neurosurgery* X. 2025;100442.
119. Chen W, Yang J, Li B, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Novel Predictor of Outcome in Patients With Severe Traumatic Brain Injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2018 Jan/Feb;33(1):E53–E59.
120. Li W, Wang Z, Gao M, et al. A study on the relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in neurosurgery and the occurrence and prognosis of progressive hemorrhagic brain injury (PHI) in patients with traumatic brain injury. *BMC Neurol*. 2024;24:484.
121. Alexiou GA, Tzima A, Lianos GD, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in the prediction of coagulopathy in traumatic brain injury. *Biomark Med*. 2022;16(3):163–168.
122. Sidey-Gibbons J, Sidey-Gibbons C. Machine learning in medicine: a practical introduction. *BMC Med Res Methodol*. 2019;19:64.
123. Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine learning in medicine. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(14):1347–1358.
124. Bydon M, Shin JH, Timmons SD, et al. Introduction. Machine learning in neurosurgery: transitioning to a new era of contemporary medicine. *Neurosurgical Focus*. 2023;54(6):E1.
125. Courville E, Kazim SF, Vellek J, et al. Machine learning algorithms for predicting outcomes of traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Surg Neurol Int*. 2023;14:262.
126. Patil A, Serrato P, Chisvo N, et al. Large language models in neurosurgery: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2024;166(1):475.

127. Di Ieva A, Stewart C, Suero Molina E. Large Language Models in Neurosurgery. *Adv Exp Med Biol.* 2024;1462:177–198.
128. Awuah WA, Adebuseye FT, Wellington J, et al. Recent Outcomes and Challenges of Artificial Intelligence, Machine Learning, and Deep Learning in Neurosurgery. *World Neurosurg X.* 2024;23:100301.
129. Tomaiuolo R, Zibetti M, Di Resta C, et al. Challenges of the Effectiveness of Traumatic Brain Injuries Biomarkers in the Sports-Related Context. *J Clin Med.* 2023;12(7):2563.
130. Ghaith HS, Nawar AA, Gabra MD, et al. A Literature Review of Traumatic Brain Injury Biomarkers. *Mol Neurobiol.* 2022;59(7):4141–4158.
131. Silvestro S, Raffaele I, Quartarone A, et al. Innovative Insights into Traumatic Brain Injuries: Biomarkers and New Pharmacological Targets. *Int J Mol Sci.* 2024;25:2372.
132. Zhang F, Ren Y, Fu W, et al. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and blood glucose level at admission in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Sci Rep.* 2019;9:15623.
133. Rau CS, Kuo SCH, Tsai CH, et al. Elevation of White Blood Cell Subtypes in Adult Trauma Patients with Stress-Induced Hyperglycemia. *Diagnostics.* 2023;13:3451.
134. Postolache TT, Wadhawan A, Can A, et al. Inflammation in Traumatic Brain Injury. *J Alzheimers Dis.* 2020;74(1):1–28.
135. Woodcock T, Morganti-Kossmann MC. The role of markers of inflammation in traumatic brain injury. *Front Neurol.* 2013;4:18.
136. Ho L, Zhao W, Dams-O'Connor K, et al. Elevated plasma MCP-1 concentration following traumatic brain injury as a potential "predisposition" factor associated

- with an increased risk for subsequent development of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2012;31(2):301–313.
137. Tsitsipanis C, Miliaraki M, Paflioti E, et al. Inflammation biomarkers IL-6 and IL-10 may improve the diagnostic and prognostic accuracy of currently authorized traumatic brain injury tools. *Exp Ther Med.* 2023;26(2):364.
 138. Reyes J, Spitz G, Major BP, et al. Utility of Acute and Subacute Blood Biomarkers to Assist Diagnosis in CT-Negative Isolated Mild Traumatic Brain Injury. *Neurology.* 2023;101(20):e1992–e2004.
 139. Srinivasan S, Hegde A, Ballal V, et al. Neutrophil- Lymphocyte ratio: A novel outcome prognosticator following traumatic brain injury: A retrospective analysis. *World Neurosurgery X.* 2025;100442.
 140. Melo JRT, Masini MHH, de Oliveira JG, et al. Performance of the neutrophil–lymphocyte ratio as a predictor of severity and mortality in children and adolescents with traumatic brain injury. *Childs Nerv Syst.* 2024;40:4251–4257.
 141. Zhuang D, Sheng J, Peng G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts early growth of traumatic intracerebral haemorrhage. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8(8):1601–1609.
 142. Ilyas MF, Lado A, Budiono EA, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictive marker on adults with traumatic brain injury: Systematic review. *Surg Neurol Int.* 2024;15:205.
 143. Li W, Deng W. Platelet-to-lymphocyte ratio predicts short-term mortality in patients with moderate to severe traumatic brain injury. *Sci Rep.* 2022;12:13976.
 144. Arslan K, Sahin AS. Prognostic value of systemic immune-inflammation index, neutrophil-lymphocyte ratio, and thrombocyte-lymphocyte ratio in critically ill

- patients with moderate to severe traumatic brain injury. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(29):e39007.
145. Yong Wang, Di C, Zhao G, et al. The Correlation between NLR and PLR and the Occurrence and Prognosis of PHI in Patients with Traumatic Brain Injury. *Neurochem J*. 2024;18:548–554.
 146. Alexiou GA, Tzima A, Lianos GD, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in the prediction of coagulopathy in traumatic brain injury. *Biomark Med*. 2022;16(3):163–168.
 147. Xu H, Wu W, Zhu Q, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts the Prognosis of Traumatic Brain Injury. *World Neurosurg*. 2024;183:e22–e27.
 148. Chen L, Xia S, Zuo Y, et al. Systemic immune inflammation index and peripheral blood carbon dioxide concentration at admission predict poor prognosis in patients with severe traumatic brain injury. *Front Immunol*. 2023;13:1034916.
 149. Parenrengi MA, Suryaningtyas W, Dariansyah AD, et al. Utility of systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker in pediatric traumatic brain injury. 2024;15:456.
 150. Chen J, Fu J, Liu J, et al. The Association of Systemic Immune Inflammation Index (SII) and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) on Coagulopathy and Prognosis in Patients with Traumatic Brain Injury. *Journal of Inflammation Research*. 2025;18:5637–5653.
 151. Shi J, Dong B, Mao Y, et al. Review: Traumatic brain injury and hyperglycemia, a potentially modifiable risk factor. *Oncotarget*. 2016;7(43):71052–71061.
 152. Gribnau A, van Zuylen ML, Coles JP, et al. Cerebral Glucose Metabolism following TBI: Changes in Plasma Glucose, Glucose Transport and Alternative

Pathways of Glycolysis—A Translational Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(5):2513.

153. Bosarge PL, Shoultz TH, Griffin RL, et al. Stress-induced hyperglycemia is associated with higher mortality in severe traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;79(2):289–294.
154. Quintana-Pajaro L, Padilla-Zambrano HS, Ramos-Villegas Y, et al. Cerebral traumatic injury and glucose metabolism: a scoping review. *Egypt J Neurosurg*. 2023;38:62.
155. Yuan T, He H, Liu Y, et al. Association between blood glucose levels and Glasgow Outcome Score in patients with traumatic brain injury: secondary analysis of a randomized trial. *Trials*. 2022;23:38.
156. Rovlias A, Kotsou S. The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery*. 2000;46(2):335–343.
157. Zhou J, Yang CS, Shen LJ, et al. Usefulness of serum glucose and potassium ratio as a predictor for 30-day death among patients with severe traumatic brain injury. *Clin Chim Acta*. 2020;506:166–171.
158. Marini JI, Sein ME. The Role of the Glucose Potassium Ratio in the Management of Traumatic Brain Injury. *Korean J Neurotrauma*. 2023;19(1):82–89.

ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ-ΒΡΑΒΕΙΑ

1. **Lampros M**, Vlachos N, Tsitsopoulos PP, Zikou AK, Argyropoulou MI, Voulgaris S, Alexiou GA. The Role of Novel Imaging and Biofluid Biomarkers in Traumatic Axonal Injury: An Updated Review. *Biomedicines*. 2023; 11(8):2312. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082312>
2. **Lampros, M.**, Symeou, S., Vlachos, N. et al. Applications of machine learning in pediatric traumatic brain injury (pTBI): a systematic review of the literature. *Neurosurg Rev* 47, 737 (2024). <https://doi.org/10.1007/s10143-024-02955-3>.
3. Vlachos N, **Lampros MG**, Lianos GD, Voulgaris S, Alexiou GA. Blood biomarkers for predicting coagulopathy occurrence in patients with traumatic brain injury: a systematic review. *Biomark Med*. 2022;16(12):935-945. doi:10.2217/bmm-2022-0294.
4. **Lampros, M. G.**, Alexiou, G. A., & Voulgaris, S. (2025). Letter to the Editor. Coagulopathy in TBI: the emerging role of biomarkers. *Journal of Neurosurgery*, 142(6), 1836-1837. <https://doi.org/10.3171/2024.11.JNS242747>.
5. **Lampros M**, Vlachodimitropoulou L, Alexiou GA, Voulgaris S. Reader Response: Utility of Acute and Subacute Blood Biomarkers to Assist Diagnosis in CT-Negative Isolated Mild Traumatic Brain Injury. *Neurology*. 2024;103(3): e209336. doi:10.1212/WNL.0000000000209336.
6. **Lampros MG**, Alexiou ES, Zika J, Alexiou GA, Voulgaris S, Alexiou G. Letter to the editor for "Detecting traumatic brain injury-induced coagulopathy: What we are testing and what we are not". *J Trauma Acute Care Surg*. 2023;95(3): e17. doi:10.1097/TA.0000000000003931.

7. **Lampros M**, Alexiou GA, Vlachodimitropoulou L, Voulgaris S. Letter to the editor for: "A systematic review and meta-analysis of major blood protein biomarkers that predict unfavorable outcomes in severe traumatic brain injury". *Clin Neurol Neurosurg.* 2024; 243:108366.

Τμήμα της παρούσας διατριβής έχει παρουσιαστεί στο 38^ο συνέδριο της Ελληνικής Νευροχειρουργικής Εταιρίας (ENXE) με τίτλο “BLOOD GLUCOSE LEVELS AND NEUTROPHILE TO LYMPHOCYTE RATIO (NLR) ADD VALUE IN THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF PATIENTS WITH MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY” και **έλαβε το βραβείο “ZACHARIAS KAPSALAKIS”** για την παρουσίαση της καλύτερης επιστημονικής εργασίας.