



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ & ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ

ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

**Η σημασία των επιπέδων γλυκόζης ορού σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική
κάκωση**

ΣΩΤΗΡΟΠΟΥΛΟΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ

ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2026



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ & ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ

ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

**Η σημασία των επιπέδων γλυκόζης ορού σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική
κάκωση**

ΣΩΤΗΡΟΠΟΥΛΟΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ

ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2026

Ημερομηνία αίτησης του κ. Σωτηρόπουλου Αθανάσιου: 08-05-2018

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 867 α/25-09-2018

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Αλεξίου Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Νευροχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Βούλγαρης Σπυρίδων, Καθηγητής Νευροχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κοντσιώτης Σπυρίδων, Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 18-10-2018

«Η σημασία των επιπέδων γλυκόζης ορού σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 1222α/14-05-2026

1. Αλεξίου Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευροχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Βούλγαρης Σπυρίδων, Καθηγητής Νευροχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Κοντσιώτης 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 με έμφαση στην Ανοσολογία 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 10-06-2026

Ιωάννινα 22-06-2026

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Σπυρίδων Κοντσιώτης
Καθηγητής Νευρολογίας,



Στη γυναίκα μου, Γεωργία,

Στους γονείς μου, Παναγιώτη και Δήμητρα,

Στον αδερφό μου, Χρήστο...

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες προς τα μέλη της τριμελούς επιτροπής για την πολύτιμη υποστήριξη και καθοδήγησή τους καθ' όλη τη διάρκεια της ερευνητικής και συγγραφικής μου διαδικασίας.

Ιδιαίτερη μνεία οφείλω να κάνω στον Αναπληρωτή Καθηγητή Νευροχειρουργικής κ. Αλεξίου Γεώργιο, κύριο επιβλέποντα της διατριβής μου, για τη διαρκή στήριξη, την επιστημονική καθοδήγηση και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε σε κάθε στάδιο της εργασίας. Οι γνώσεις, η μεθοδικότητα και η σταθερή παρουσία του αποτέλεσαν πολύτιμη πηγή έμπνευσης και συνέβαλαν καθοριστικά στην ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Νευροχειρουργικής κ. Βούλγαρη Σπυρίδωνα για την επιμέλεια της εργασίας, τις εύστοχες παρατηρήσεις και τη συνεχή επιστημονική του συνδρομή, στοιχεία απαραίτητα για την επίτευξη του στόχου μου.

Τέλος, εκφράζω τις ευχαριστίες μου προς τον Καθηγητή Νευρολογίας κ. Κονιτσιώτη Σπυρίδωνα για τη συμβολή του, καθώς και για τις πολύτιμες επισημάνσεις του, οι οποίες συνέβαλαν ουσιαστικά στη βελτίωση και την ολοκλήρωση της μελέτης.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Γενικό μέρος.....	8
Σκοπός της μελέτης	53
Υλικό και μέθοδος	56
Στατιστική ανάλυση.....	58
Αποτελέσματα.....	60
Συζήτηση.....	77
Συμπεράσματα.....	81
Περίληψη.....	84
Περίληψη στα αγγλικά	87
Βιβλιογραφία.....	90
Δημοσιεύσεις.....	105

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παρούσα κλινική μελέτη εκπονήθηκε στο πλαίσιο της διδακτορικής μου διατριβής και επικεντρώνεται στη διερεύνηση της σημασίας των βιοδεικτών στις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (ΚΕΚ). Οι κακώσεις αυτές αποτελούν σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, καθώς επηρεάζουν εκατομμύρια ανθρώπους κάθε χρόνο σε παγκόσμιο επίπεδο και συγκαταλέγονται μεταξύ των κυριότερων αιτιών θνησιμότητας και μακροχρόνιας αναπηρίας, ιδίως στο νεότερο πληθυσμό. Πιο συγκεκριμένα, η ετήσια επίπτωση στην Ευρώπη υπολογίζεται σε 262 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα (1), με τις πτώσεις να αποτελούν την πρώτη αιτία και τα αυτοκινητιστικά ατυχήματα να ακολουθούν. Παγκοσμίως, εκτιμώνται 5,48 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις βαρέων ΚΕΚ κάθε χρόνο και από αυτές το 90% των θανάτων συμβαίνουν στις υπανάπτυκτες οικονομικά χώρες (2). Παρά τις εξελίξεις στους διαγνωστικούς αλγορίθμους και τις σύγχρονες απεικονιστικές μεθόδους, η εκτίμηση της πρόγνωσης των ασθενών με ΚΕΚ εξακολουθεί να παρουσιάζει σημαντική μεταβλητότητα και αβεβαιότητα. Στο πλαίσιο αυτό, η αξιοποίηση συνδυαστικών δεδομένων από κλινικά, εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα προτείνεται ως μια προσέγγιση που μπορεί να ενισχύσει την ακρίβεια των υφιστάμενων εργαλείων και να υποστηρίξει πιο έγκαιρες και τεκμηριωμένες κλινικές αποφάσεις.

Η σοβαρότητα των ΚΕΚ αποτελεί μείζον πρόβλημα καθώς η θνητότητα τους ανέρχεται στο 38.3% σε άτομα 60 ετών και άνω, ενώ αποτελούν αιτία σημαντικής αναπηρίας (3). Επιπλέον, σχετίζονται με την ανάπτυξη

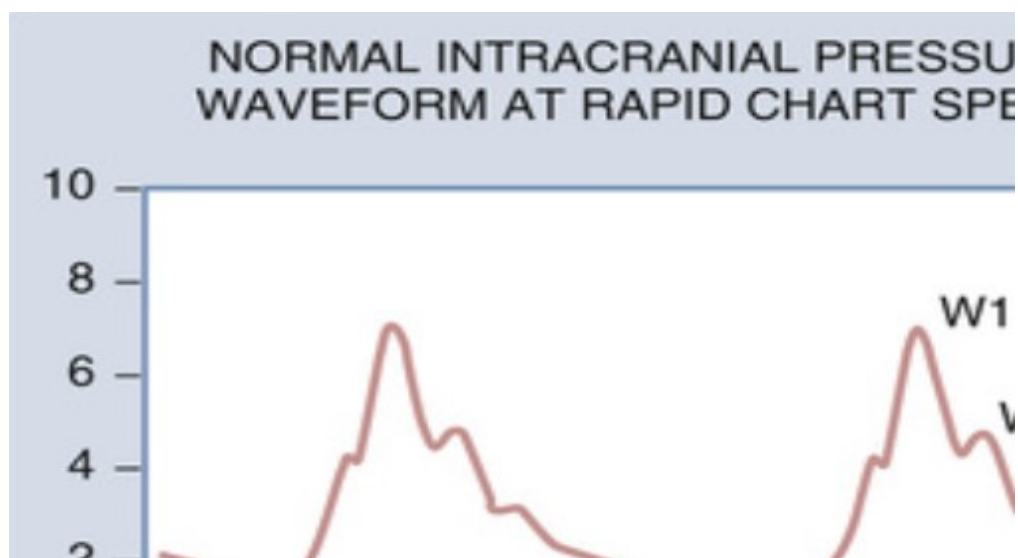
νευροεκφυλιστικών παθήσεων όπως η νόσος Parkinson, η νόσος Alzheimer και η πλάγια αμυατροφική σκλήρυνση (4). Τέλος αποτελούν μεγάλο οικονομικό βάρος αν παρατηρήσουμε ότι μόνο το 2004 κόστισαν 3,8 δισεκατομμύρια δολάρια στο αμερικανικό δημόσιο (5).

Αντικείμενο της παρούσας διατριβής αποτελεί η αναγνώριση και η συστηματική αξιολόγηση βιοδεικτών, οι οποίοι προκύπτουν από κλινικά δεδομένα, απεικονιστικά ευρήματα και εξετάσεις ρουτίνας. Ιδιαίτερη έμφαση δίδεται στη χρησιμότητά τους στη διαχείριση ασθενών με ήπιες ΚΕΚ στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, καθώς και το ρόλο τους στην πρόβλεψη της πορείας και των σοβαρών επιπλοκών σε ασθενείς με μέτρια ή βαριά ΚΕΚ.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑΣ ΠΙΕΣΗΣ

Η φυσιολογική τιμή της ενδοκράνιας πίεσης (ICP) είναι (5-15) mm Hg. Η ICP δύναται να εκτιμηθεί χρησιμοποιώντας καταγραφικές συσκευές οι οποίες τοποθετούνται εντός του κοιλιακού συστήματος, του παρεγχύματος, του υποσκληριδίου χώρου ή του επισκληριδίου χώρου του εγκεφάλου. Κατά την καταγραφή, η κυματομορφή της ICP εμφανίζει ένα σταθερό μέρος το οποίο αντιστοιχεί στη βασική ICP στο οποίο παρεμβάλλονται, περιοδικά, ίσου ύψους κύματα δίκην οροπεδίου τα οποία εξαρτώνται από τον καρδιακό παλμό και την αναπνευστική λειτουργία. Με μία περισσότερο λεπτομερή εξέταση της κυματομορφής, τα κύματα εμφανίζουν συνήθως τέσσερις κορυφές.

Πίνακας 1. Κυματομορφή ενδοκράνιας πίεσης



Η ICP είναι ταυτόσημη με την πίεση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) η οποία εκτιμάται με την είσοδο μίας βελόνης εντός του κοιλιακού συστήματος και τη μέτρηση της ελάχιστης πίεσης που ασκείται για να αποφευχθεί η εκροή του ΕΝΥ. Η ICP εξαρτάται από :

- Τον όγκο των περιεχομένων του εγκεφαλικού κρανίου (εγκεφαλικό παρέγχυμα, ΕΝΥ, αίμα)
- Την ελαστικότητα του εγκεφάλου
- Την κρανιοσπονδυλική διεύθυνση
- Την ατμοσφαιρική πίεση σε περιπτώσεις ανοικτής επικοινωνίας

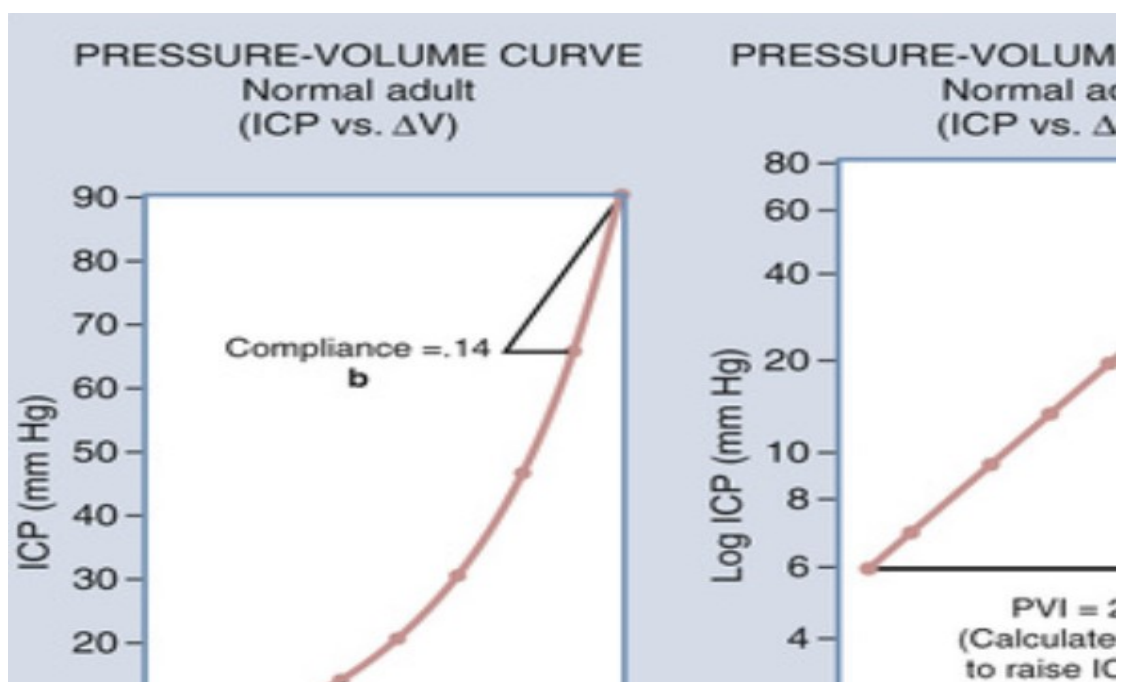
ΥΔΡΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΚΕΚ

Το ανώτερο όριο της ενδοκράνιας πίεσης (ICP) είναι τα 20cm H₂O ή τα 15 mm Hg. Οι ασθενείς με ενδοκράνια υπέρταση, η οποία είναι ανθεκτική στη θεραπεία, εμφανίζουν 91% θνητότητα, ενώ εκείνοι στους οποίους η ενδοκράνια υπέρταση ανταποκρίθηκε στη θεραπεία εμφανίζουν 26% (6).

Ευενδοτότητα του εγκεφάλου

Είναι η ικανότητα του εγκεφαλικού παρεγχύματος να διατηρεί την ICP στις μεταβολές του όγκου του περιεχομένου. Το δόγμα Monro-Kellie εκφράζει τη σχέση όγκου-ICP η οποία ακολουθεί αύξουσα εκθετική πορεία. Το γεγονός αυτό δείχνει ότι, αρχικά, η ευενδοτότητα του εγκεφάλου ρυθμίζει την ICP σε φυσιολογικά επίπεδα στις αρχικές αυξήσεις του όγκου μέχρι ένα όριο πέραν από το οποίο κάθε αύξηση προκαλεί εκθετική αύξηση της ICP (πίνακας 2) (7) .

Πίνακας 2. Δόγμα Monroe Kelly



Προγνωστικοί παράγοντες ενδοκράνιας υπέρτασης σε ΚΕΚ

Ο επιπολασμός της ενδοκράνιας υπέρτασης σε κωματώδεις ασθενείς με ευρήματα ΚΕΚ στην αξονική τομογραφία (CT) εγκεφάλου ανέρχεται σε 53% με 63% (8), ενώ σε κωματώδεις ασθενείς χωρίς ευρήματα είναι 13%. Ειδικά, σε ασθενείς άνω των 40 ετών με στάση αποφλοίωσης ή στάση απεγκεφαλισμού κατά τη φυσική εξέταση ή συστολική αρτηριακή πίεση

κάτω των 90 mm στήλης Hg ο επιπολασμός φθάνει έως 60 %. Ένας άλλος προγνωστικός παράγοντας ύπαρξης αυξημένης ICP στο 74% είναι η εικόνα πίεσης ή εξάλειψης των βασικών δεξαμενών σε CT εγκεφάλου (9).

Εγκεφαλική πίεση διήθησης (CPP)

Η CPP ισούται με τη διαφορά της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ) με την ICP, $CPP = ΜΑΠ - ICP$. Η φυσιολογική τιμή της CPP είναι 50 έως 150 mm στήλης Hg.

Εγκεφαλική αιματική ροή (EAP)

Η EAP εκφράζει την ταχύτητα του αίματος στον εγκέφαλο και ισούται με CPP/R όπου R η ολική αγγειακή αντίσταση του εγκεφάλου, η οποία εξαρτάται κυρίως από τη διάμετρο των αγγείων κατά αντιστρόφως ανάλογο τρόπο. Η φυσιολογική τιμή της είναι 55 ml/100gr εγκεφαλικού ιστού. Η υπερηχογραφία με διακρανικό Doppler χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της EAP, συνήθως ελέγχοντας τη ροή των αρτηριών στη βάση του εγκεφάλου. Η θερμική ροομετρία διάχυσης αποτελεί μία επεμβατική μέθοδο εκτίμησης της EAP κατά την οποία δύο αισθητήρες θερμότητας τοποθετούνται στο εγκεφαλικό παρέγχυμα και καταμετρούν τη διάχυση της θερμότητας. Η ροομετρία με Laser Doppler είναι, επίσης, μία επεμβατική μέθοδος κατά την οποία ένα ηλεκτρόδιο Laser τοποθετείται στο εγκεφαλικό παρέγχυμα, το ακτινοβολεί και ταυτόχρονα καταγραφεί το φαινόμενο Doppler που προκαλείται.

Αυτορρύθμιση Εγκεφάλου

Είναι η ικανότητα του οργανισμού να μεταβάλλει τη διάμετρο των αγγείων του εγκεφάλου σαν απάντηση στις μεταβολές της ICP, άρα και της CPP, με σκοπό τη διατήρηση της EAP. Εξαιτίας της ικανότητας αυτής η EAP παραμένει σταθερά φυσιολογική κατά τη μεταβολή της CPP εντός συγκεκριμένων ορίων (50 έως 150 mm στήλης Hg). Σε πολλές περιπτώσεις ΚΕΚ, όμως, ο αυτορρυθμιστικός αυτός μηχανισμός χάνει την ακεραιότητά του με αποτέλεσμα η σχέση EAP και ICP να ακολουθεί μία περισσότερο γραμμική πορεία (10). Το γεγονός αυτό οδηγεί σε ανικανότητα διατήρησης της EAP σε περιπτώσεις αύξησης της ICP και υποάρδευση του εγκεφαλικού ιστού. Επίσης, σε περιπτώσεις αύξησης της CPP λόγω αύξησης της ΜΑΠ, η EAP αυξάνεται υπέρμετρα με αποτέλεσμα την αύξηση του συνολικού όγκου αίματος του εγκεφάλου (CBV) και την εκ νέου αύξηση της ICP.

Κορεσμός οξυγόνου στο σφαγιτιδικό βολβό (SjVO₂).

Η καταμέτρηση του SjVO₂ αποτελεί μέθοδο εκτίμησης της οξυγόνωσης του εγκεφάλου καθώς η δειγματοληψία του γίνεται στο αίμα που απάγεται από αυτόν. Φυσιολογικά, κυμαίνεται από 55% έως 75%. Στη συνέχεια, το αποτέλεσμα αυτής της μέτρησης μπορεί να συγκριθεί με τον κορεσμό οξυγόνου του αρτηριακού αίματος υπολογίζοντας τη διαφορά αρτηριακού και φλεβικού κορεσμού οξυγόνου (AVDO₂).

Εγκεφαλικός μεταβολικός ρυθμός οξυγόνου (CMRO₂).

Εκφράζει πιο άμεσα από όλες τις παραμέτρους την αιμάτωση του εγκεφαλικού ιστού. Εξαρτάται άμεσα από τον AVDO₂ και την EAP

σύμφωνα με την εξίσωση : $CMRO_2 = AVDO_2 \times EAP$. Η φυσιολογική τιμή του $CMRO_2$ είναι 3,4 mL/100 g/min.

Στην κρανιοεγκεφαλική κάκωση, η αύξηση της $AVDO_2$ είναι ενδεικτική μείωσης του $SjVO_2$ η οποία, με τη σειρά της, δείχνει μειωμένη προσφορά οξυγόνου στο εγκεφαλικό παρέγχυμα λόγω μείωσης της EAP και της CPP γεγονότα που αιτιολογούνται από την απώλεια του αυτορρυθμιστικού μηχανισμού του εγκεφάλου και την αύξηση της ICP . Επίσης, η μείωση της $SjVO_2$ σημαίνει και την αύξηση των μεταβολικών αναγκών του εγκεφάλου που σχετίζεται με την KEK .

Μετατραυματικός αγγειόσπασμος (PTV)

Συνήθως, είναι επιπλοκή της τραυματικής υπαραχνοειδούς αιμορραγίας και αναπτύσσεται από τη 12η ώρα μέχρι την 5η ημέρα από την κάκωση. Αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα δυσμενούς πρόγνωσης (11). Το ποσοστό PTV κυμαίνεται από 18% έως 50% στην πρόσθια κυκλοφορία και από 19% έως 37% στην οπίσθια. Κατά την εκτίμηση του PTV με χρήση διακρανιακού Doppler, διακρίνονται 3 χρονικές περίοδοι : α) Η φάση I της υποαιμάτωσης, β) η φάση II της υπεραιμίας και γ) η φάση III του αγγειόσπασμου.

ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ ΤΩΝ ΚΕΚ

Οι παθοφυσιολογικές διαδικασίες των $ΚΕΚ$ χωρίζονται στην πρωτοπαθή και τη δευτεροπαθή εγκεφαλική βλάβη.

1) Η πρωτοπαθής εγκεφαλική βλάβη

Ορίζεται ως το σύνολο των μεταβολών της δομικής ακεραιότητας των κυττάρων του εγκεφαλικού ιστού το οποίο είναι αποτέλεσμα των άμεσων μηχανικών επιδράσεων κατά τη στιγμή της κάκωσης.

2) Η δευτεροπαθής εγκεφαλική βλάβη

Περιλαμβάνει ένα σύνολο χημικών σηματοδοτικών ακολουθιών και κυτταρικών διεργασιών οι οποίες είναι το αποτέλεσμα της πρωτοπαθούς εγκεφαλικής βλάβης.

Κατά τη διαδικασία αυτή, η οποία διαρκεί από εβδομάδες έως και μήνες, επιτελείται προοδευτική απώλεια νευρώνων λόγω ενεργοποίησης βιοχημικών καταρρακτών ως απάντηση στην άμεση καταστροφή του εγκεφαλικού ιστού. Τοπικές ισχαιμικές αλλοιώσεις προκύπτουν από διαταραχές στη μικροκυκλοφορία, κακώσεις σε μεγάλες αρτηρίες του εγκεφάλου και την αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης (12),(13). Αγγειογενές εγκεφαλικό οίδημα προκαλείται από διαταραχή στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ενώ το κυτταροτοξικό εγκεφαλικό οίδημα από αύξηση ενδοκράνιας πίεσης και μείωσης της εγκεφαλικής αιματικής ροής (14). Η τοξικότητα από υπερδιέγερση οφείλεται σε υπέρμετρη απελευθέρωση διαβιβαστών κατά την πρωταρχική βλάβη, εισροή ιόντων νατρίου και νερού στα κύτταρα και λύση (15). Επιπλέον, η υπερδιέγερση οδηγεί σε αύξηση ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ιόντων ασβεστίου και επακόλουθη ενεργοποίηση ενζύμων της κυτταρικής απόπτωσης. Τέλος, η παραγωγή ελεύθερων ριζών συμβάλει στην περαιτέρω καταστροφή των νευρικών κυττάρων.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΚΕΚ

Η ταξινόμηση των ΚΕΚ πραγματοποιείται με βάση τη βαρύτητα, το μηχανισμό κάκωσης και την εντόπιση.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΒΑΣΕΙ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ

Πραγματοποιείται με τον υπολογισμό του βαθμού Κλίμακας Κώματος Γλασκώβης (GCS). Το εργαλείο αυτό είναι μια κλινική κλίμακα που χρησιμοποιείται για την αξιόπιστη μέτρηση του επιπέδου συνείδησης ενός ατόμου μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Η GCS χρησιμοποιείται σε άτομα άνω των δύο ετών και βασίζεται σε τρία κριτήρια: άνοιγμα οφθαλμών, φωνητική αντίδραση και κινητική αντίδραση (16,17).

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 κατάλληλα
	4	Συγχυτικός, αποπροσανατολισμένος
	3	Ακατάλληλες απαντήσεις
	2	Ακατανόητο
	1	Καμία λεκτική απάντηση
	6	Εκτελεί εντολές
	5	Εντοπίζει το σώμα

Η GCS αναφέρεται ως το συνολικό άθροισμα της βαθμολογίας (που κυμαίνεται από 3 έως 15), καθώς και οι επιμέρους βαθμολογίες κάθε δοκιμασίας : E για το άνοιγμα των οφθαλμών, V για τη λεκτική απόκριση και M για την κινητική απόκριση.

Για κάθε δοκιμασία, η τιμή θα πρέπει να βασίζεται στην καλύτερη δυνατή απόκριση που μπορεί να δώσει το άτομο που εξετάζεται.

Τα αποτελέσματα αναφέρονται ως Βαθμολογία Κώματος Γλασκώβης (Glasgow Coma Score – το συνολικό άθροισμα των τριών δοκιμασιών)

Γενικά, η κρανιοεγκεφαλική κάκωση ταξινομείται ως εξής :

Ήπια για GCS 15–13

Μέτρια για GCS 9–12

Σοβαρή για GCS 8–3

Η ενδοτραχειακή διασωλήνωση και το περικογχικό οίδημα μπορεί να καθιστούν αδύνατη την αξιολόγηση της λεκτικής και της οφθαλμικής αντίδρασης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η βαθμολογία δίνεται ως 1 με έναν επιπλέον χαρακτηρισμό (π.χ. «E1c», όπου «c» = κλειστά, ή «V1t», όπου «t» = σωλήνας).

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΒΑΣΕΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΚΑΚΩΣΗΣ

Η ταξινόμηση ανάλογα με το μηχανισμό περιλαμβάνει : 1) αμβλείες και 2) διατιτραίνουσες κακώσεις. Οι πρώτες χωρίζονται περαιτέρω σε υψηλής ταχύτητας, όπως οι αυτοκινητιστικές συγκρούσεις, και χαμηλής ταχύτητας, όπως οι πτώσεις και οι ξυλοδαρμοί, ενώ οι δεύτερες σε τραυματισμούς από πυροβολισμούς και άλλα διατιτραίνοντα όργανα. Οι παραπάνω τρόποι κάκωσης οδηγούν σε εμβιομηχανικές μεταβολές στο εγκεφαλικό παρέγχυμα και το οστό του κρανίου οι οποίες με τη σειρά τους προκαλούν τη διαταραχή στην ανατομική ακεραιότητα των ιστών αυτών, δηλαδή την κάκωση. Η πρόκληση αυτή πραγματοποιείται είτε με απευθείας μετάδοση μηχανικών δυνάμεων στην κεφαλή είτε με αλλοιώσεις από την αδρανειακή φόρτιση κατά την επιτάχυνση ή/και επιβράδυνση των ενδοκράνιων δομών. Όσον αφορά το εγκεφαλικό παρέγχυμα, υπάρχουν τρεις εμβιομηχανικές μεταβολές : ο εφελκυσμός, η συμπίεση και η διάτμηση. Για το οστό του κρανίου, διακρίνουμε τη δυναμική φόρτιση στην οποία μηχανικές δυνάμεις επιδρούν τοπικά σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 50 msec και τη στατική στην οποία το διάστημα είναι μεγαλύτερο των 200 msec (18).

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΒΑΣΕΙ ΕΝΤΟΠΙΣΗΣ

Διακρίνουμε τα κατάγματα κρανίου και τις κακώσεις εγκεφάλου

1) ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ ΟΣΤΟΥ ΤΟΥ ΚΡΑΝΙΟΥ

Χωρίζονται, ανάλογα με την ακεραιότητα του δέρματος, σε ανοικτά και κλειστά

Ανάλογα με την ύπαρξη εμπιέσματος, σε εμπιεσματικά και μη

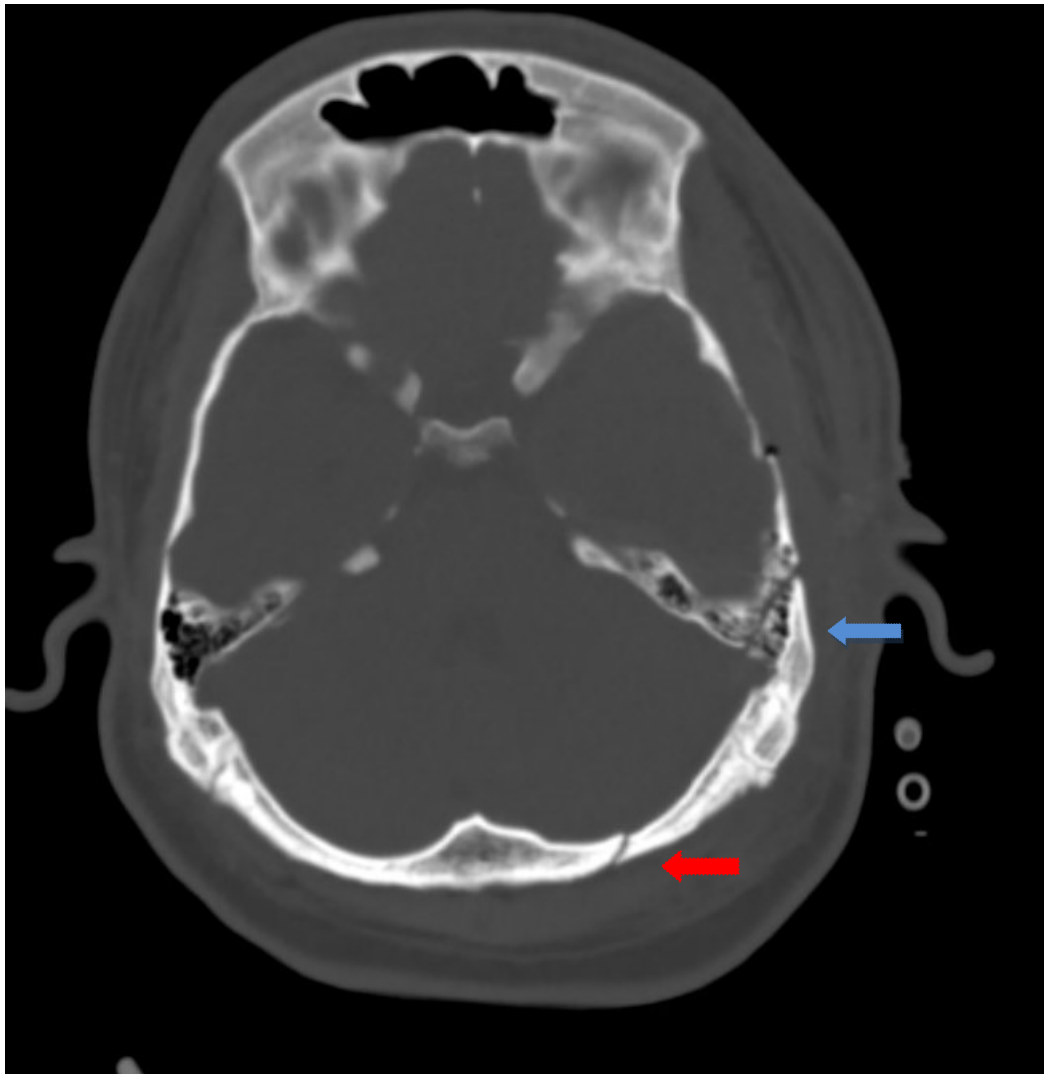
Ανάλογα με τη μορφολογία, σε γραμμοειδή και αστεροειδή

και ανάλογα την εντόπιση, σε κατάγματα θόλου και βάσης του κρανίου.

Τα κατάγματα θόλου διακρίνονται σε αυτά με ή χωρίς εκροή ΕΝΥ

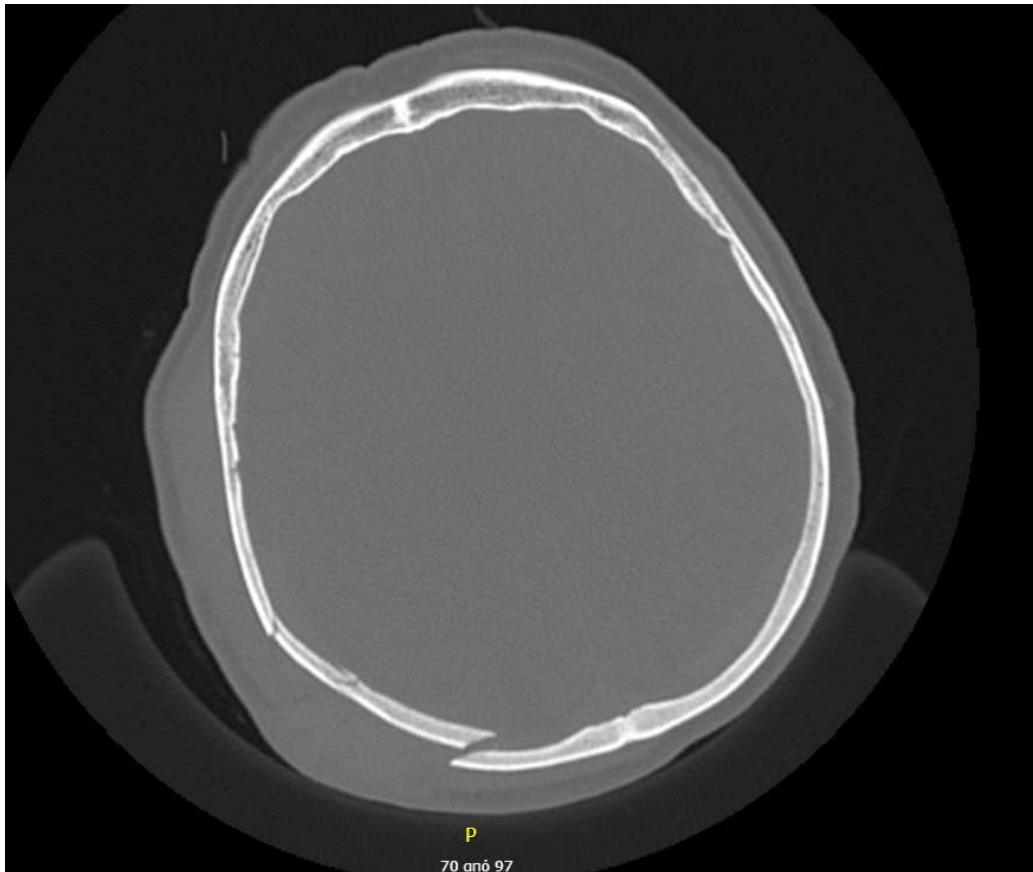
και τα κατάγματα βάσης σε αυτά με πάρεση κρανιακού νεύρου ή μη

και εκροή ΕΝΥ ή μη.



Εικόνα 1. Κάταγμα βάσης κρανίου αριστερού λιθσιειδούς (μπλε βέλος)

Κάταγμα θόλου κρανίου ινιακού οστού (κόκκινο βέλος)



Εικόνα 2. Εμπιεσματικό κάταγμα θόλου του κρανίου

2) ΚΑΚΩΣΕΙΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Διακρίνονται περαιτέρω σε εντοπισμένες και διάχυτες

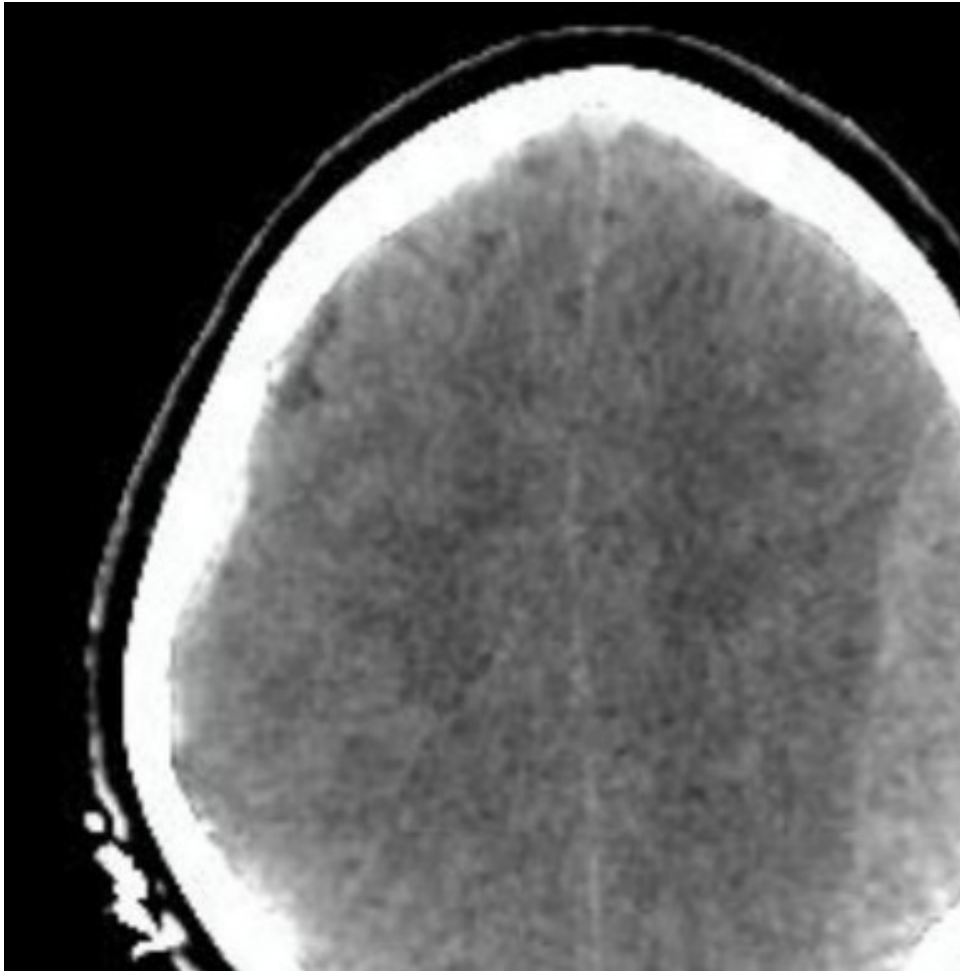
Οι εντοπισμένες είναι οι εξής :

ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟ ΑΙΜΑΤΩΜΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Πρόκειται για συλλογή αίματος μεταξύ του οστού του κρανίου και του έξω πετάλου της σκληράς μήνιγγας, συνήθως λόγω κατάγματος στο κροταφικό οστό και ρήξης της μέσης μηνιγγικής αρτηρίας. Λιγότερο συχνά,

προκαλείται λόγω ρήξης φλέβας ή φλεβώδους κόλπου. Παρατηρείται στο 2% όλων των ΚΕΚ και το 15% των θανατηφόρων περιπτώσεων (19).

Η συλλογή συνήθως οριοθετείται από τις ραφές του κρανίου εξαιτίας της πρόσφυσης της σκληράς μήνιγγας σε αυτές.

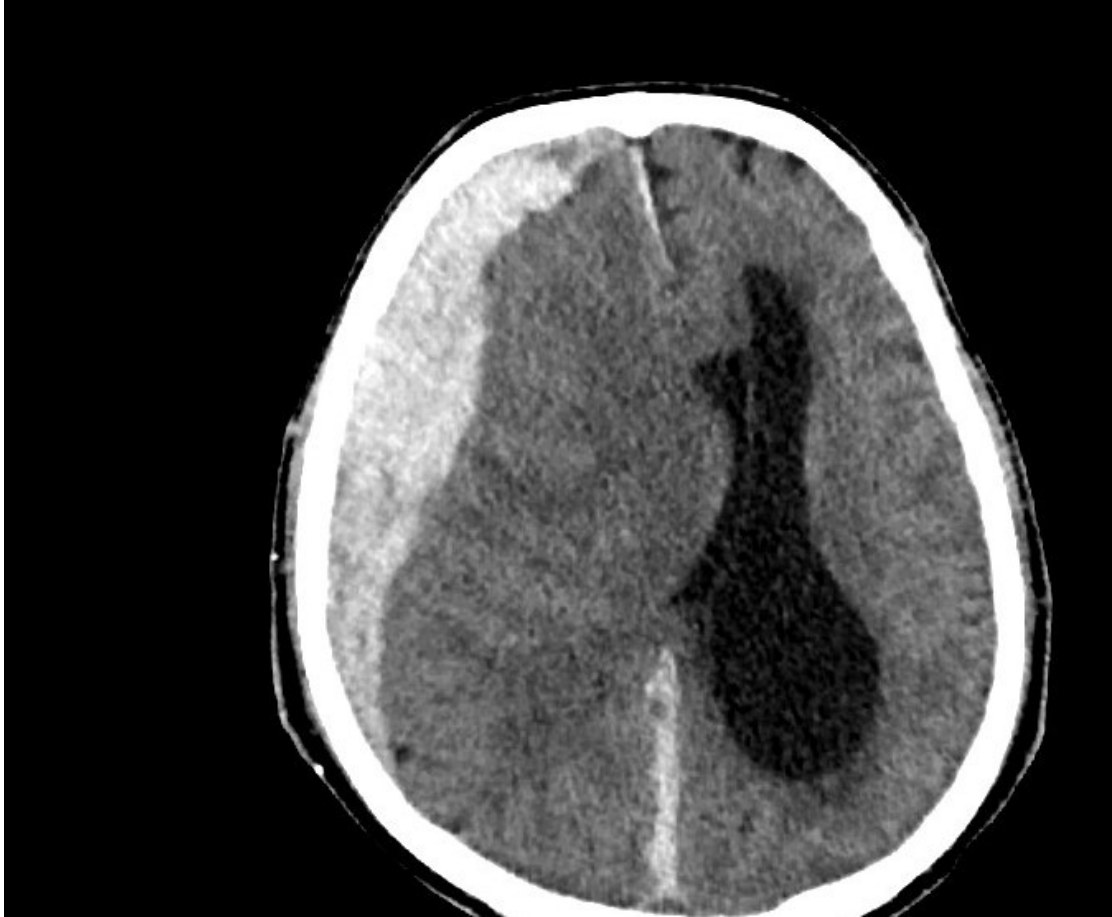


Εικόνα 3. Επισκληρίδιο αιμάτωμα εγκεφάλου

ΟΞΥ ΥΠΟΣΚΛΗΡΙΔΙΟ ΑΙΜΑΤΩΜΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Συνιστά συλλογή αίματος στον υποσκληρίδιο χώρο, δηλαδή το χώρο μεταξύ έσω πετάλου σκληράς και αραχνοειδούς μήνιγγας. Η πηγή της αιμορραγίας εντοπίζεται σε αρτηρίες του φλοιού του εγκεφάλου, γεφυρικές φλέβες, ενδοπαρεγχυματικά αιματώματα ή θλάσεις και κατάγματα. Η θνησιμότητα

κυμαίνεται από 30% έως 90% ανάλογα με την ύπαρξη συνοδών ενδοπαρεγχυματικών κακώσεων με τις οποίες το αιμάτωμα αυτό σχετίζεται (20).



Εικόνα 4. Οξύ υποσκληρίδιο αιμάτωμα εγκεφάλου

ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Η τραυματική υπαραχνοειδής αιμορραγία εντοπίζεται στον υπαραχνοειδή χώρο μεταξύ της αραχνοειδούς και της χοριοειδούς μήνιγγας, η οποία είναι προσκολλημένη στην επιφάνεια του εγκεφάλου.

Προκύπτει από ρήξη μικρών αγγείων της χοριοειδούς μήνιγγας, κατά μήκος της επιφάνειας του εγκεφάλου. Παρατηρείται, επίσης, συχνά σε άμεση γειτνίαση με εγκεφαλικές θλάσεις λόγω της επέκτασης των προϊόντων

αίματος από τον τραυματισμένο φλοιό στον παρακείμενο υπαραχνοειδή χώρο. Η υπαραχνοειδής αιμορραγία εντοπίζεται μέσα στον υπαραχνοειδή χώρο και ,ως εκ τούτου, συνήθως προσαρμόζεται στην τοπική ανατομία.



Εικόνα 5. Τραυματική υπαραχνοειδής αιμορραγία (βέλος)

ΕΝΔΟΠΑΡΕΓΧΥΜΑΤΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗ ΘΛΑΣΗ

Πρόκειται για περιοχή του εγκεφαλικού παρεγχύματος με αιμορραγία, νέκρωση και οίδημα. Συνήθως εντοπίζεται στη φαιά ουσία των μετωπιαίων και κροταφικών πόλων, πλησίον των οστικών προεξοχών της βάσης του κρανίου. Μπορεί να υπάρχουν πολλαπλές εστίες οι οποίες ενώνονται

σταδιακά. Όταν συνυπάρχει λύση της συνέχειας του φλοιού που σχετίζεται με τη θλάση, προκαλείται υποσκληρίδια αιμορραγία, που οδηγεί σε μία οντότητα, που ονομάζεται εκρηκτικός λοβός. Η θλάση αποτελεί αίτιο μακροφαγοκυτταρικής φλεγμονώδους αντίδρασης περίξ της βλάβης (21) και αντιδραστικής γλοίωσης στην περιοχή μακροπρόθεσμα (22).



Εικόνα 6. Ενδοπαρεγχυματική αιμορραγική θλάση

ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΕΝΔΟΠΑΡΕΓΧΥΜΑΤΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Ορίζεται ως η συλλογή αίματος εντός του παρεγχύματος του εγκεφάλου η οποία είναι ίση ή μεγαλύτερη των 2 cm και δεν έρχεται σε άμεση επαφή με

την επιφάνεια. Οφείλεται σε ρήξη αγγείων και συναντάται στο 15% των βαρέων ΚΕΚ. Οι τραυματικές ενδοπαρεγχυματικές αιμορραγίες, συχνά, είναι πολλαπλές και σχετίζονται με οξέα υποσκληρίδια αιματώματα στο 28% και με επισκληρίδια αιματώματα στο 10% των περιπτώσεων.

ΔΙΑΤΙΤΡΑΙΝΩΝ ΤΡΑΥΜΑΤΙΣΜΟΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Πρόκειται για λύση της συνέχειας του εγκεφαλικού παρεγχύματος λόγω δράσης ξένου σώματος (π.χ. σφαίρα) ή οστικού τεμαχίου σε περιπτώσεις κατάγματος. Ιστοπαθολογικά, παρατηρείται σπηλαιοποίηση στο παρέγχυμα με αιμορραγία ή/και οίδημα εντός ή πέριξ της περιοχής αυτής (23).

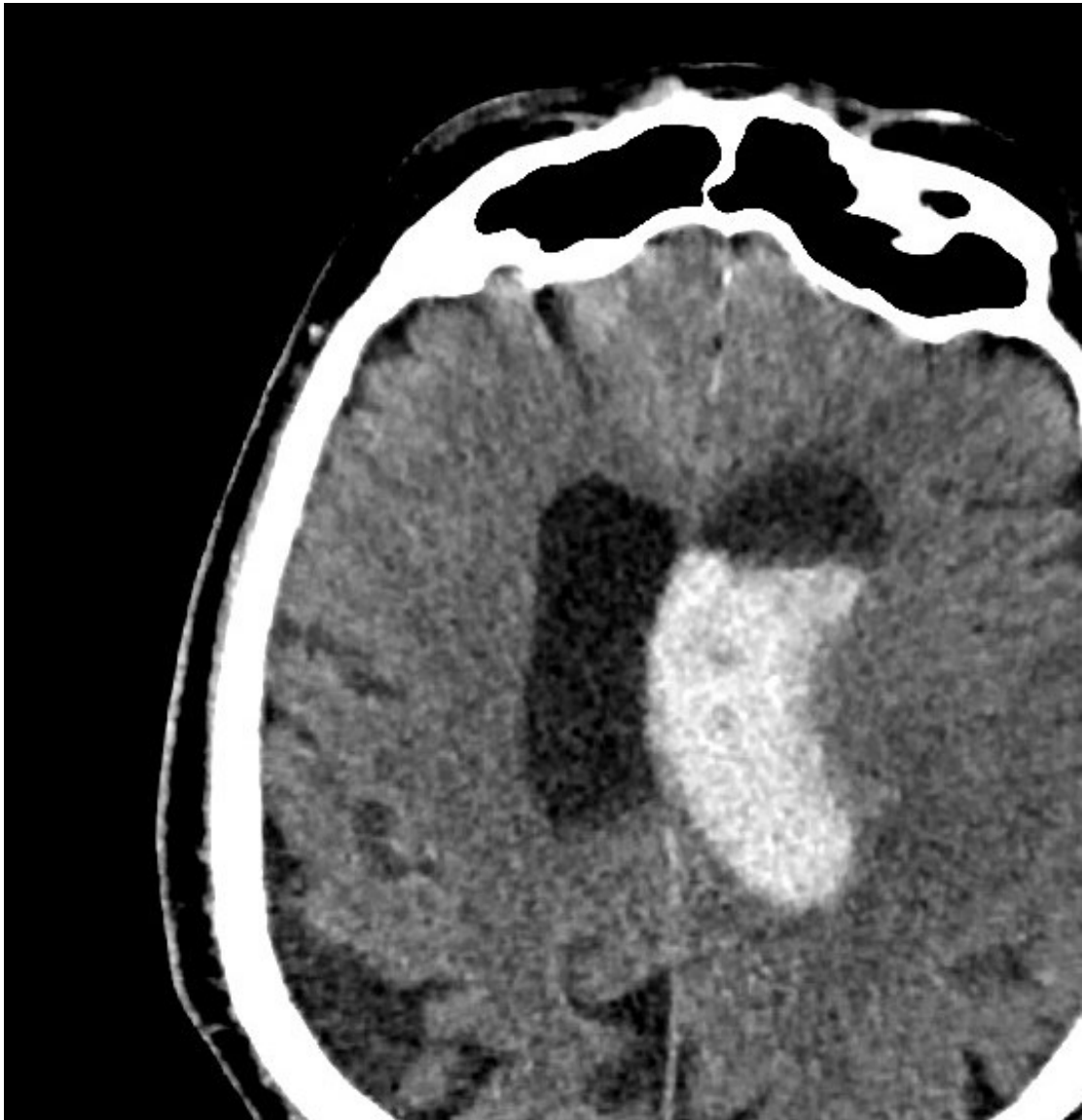
ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΚΑΚΩΣΕΙΣ

Προκαλούνται από κατάγματα βάσης κρανίου διατιτραίνοντα τραύματα και ανάλογα την κατάσταση του αγγείου αποτελούνται από :

- 1) Τρώση αγγείου και αιμορραγία
- 2) Θρόμβωση και απόφραξη αγγείου
- 3) Τραυματικό διαχωριστικό ανεύρυσμα και ψευδοανεύρυσμα
- 4) Αρτηριοφλεβώδες συρίγγιο

ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Μικρές ενδοκοιλιακές αιμορραγίες συνυπάρχουν, συχνά, μαζί με άλλες ΚΕΚ. Η αμιγής ενδοκοιλιακή αιμορραγία οφείλεται, πιθανώς, σε ρήξη φλεβών στα τοιχώματα των κοιλιών ή των χοριοειδών πλεγμάτων. Υπάρχει συσχέτιση της οντότητας αυτής με τη διάχυτη νευραξονική βλάβη (24).



Εικόνα 7. Τραυματική ενδοκοιλιακή αιμορραγία

Οι διάχυτες είναι οι εξής :

ΔΙΑΣΕΙΣΗ

Είναι η παροδική απώλεια συνείδησης λόγω διάχυτων βιοχημικών διαταραχών στα εγκεφαλικά κύτταρα. Συχνά, συνοδεύεται και από άλλα συμπτώματα. Οι απεικονιστικές εξετάσεις δεν αναδεικνύουν ευρήματα.

ΔΙΑΧΥΤΗ ΝΕΥΡΑΞΟΝΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Είναι μία διάχυτη ρήξη νευραξόνων στο σημείο της σύνδεσης με το κυτταρικό σώμα με το δεύτερο να υποστρέφει και να σχηματίζει σφαιροειδή σωματίδια. Διακρίνεται σε τρεις τύπους, ανάλογα με την εντόπιση των βλαβών. Στον τύπο I οι βλάβες περιορίζονται στα εγκεφαλικά ημισφαίρια, στον τύπο II εκτείνονται στο μεσολόβιο και στον τύπο III στο στέλεχος. Αποτελεί καθολικό εύρημα στις θανατηφόρες περιπτώσεις και έχει δυσμενή πρόγνωση. Ο μηχανισμός δημιουργίας είναι η στροφική επιτάχυνση της κεφαλής όταν αυτή κινείται ελεύθερα (25).

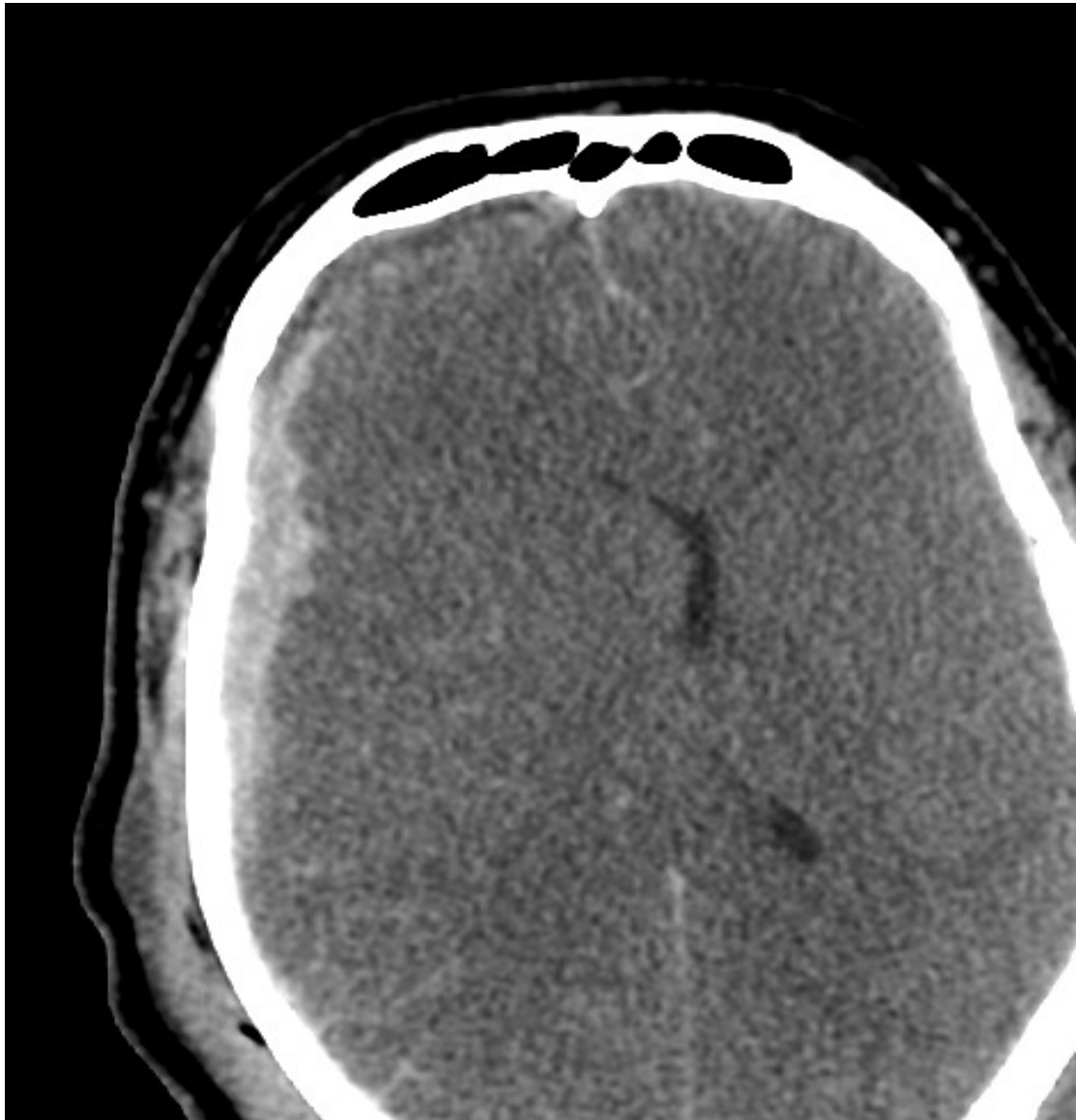


Εικόνα 8. Διάχυτη νευραξονική βλάβη εγκεφάλου

ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΟ ΔΙΑΧΥΤΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΟΙΔΗΜΑ

Γενικά, το εγκεφαλικό οίδημα μπορεί να διαιρεθεί περαιτέρω σε πέντε κύριους υποτύπους : αγγειογενές, κυτταροτοξικό, υδροστατικό, υποωσμωτικό και διάμεσο. Μεταξύ αυτών των υποτύπων, το αγγειογενές και το κυτταροτοξικό οίδημα είναι τα πιο συχνά στις ΚΕΚ. Η υπεραιμία, σαν

αποτέλεσμα διαταραχής της αυτορρύθμισης της εγκεφαλικής αιματικής ροής, θεωρείται αίτιο του αγγειογενούς οιδήματος, ενώ το κυτταροτοξικό οίδημα πιστεύεται ότι εμφανίζεται δευτερογενώς λόγω του ανοίγματος των ιοντικών διαύλων, της μιτοχονδριακής ανεπάρκειας και της ιστικής υποξίας (26).



Εικόνα 9. Τραυματικό διάχυτο εγκεφαλικό οίδημα

ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΚΑΚΩΣΗΣ

Ο εγκέφαλος εμπεριέχεται σε οστικές δομές οι οποίες τον προστατεύουν από εξωτερικές μηχανικές επιδράσεις διαχέοντας τις. Γεγονότα που υπερνικούν την προστασία αυτή τραυματίζουν τον εγκεφαλικό ιστό είτε με άμεση μεταφορά της ενέργειας στον ιστό είτε με μετατόπιση ολόκληρου του εγκεφάλου. Άμεση επίπτωση αυτών αποτελεί η διαταραχή της ανατομικής ακεραιότητας του εγκεφάλου η οποία προκαλεί διάφορες κλινικές οντότητες.

Αυξημένη ενδοκράνια πίεση

Η ενδοκράνια πίεση εξαρτάται από τον όγκο του περιέχοντος (κρανίο) και τον όγκο του περιεχομένου (εγκεφαλική ουσία, αίμα, ΕΝΥ). Σύμφωνα με το δόγμα Monro-Kellie, κάθε συσσώρευση επιπλέον όγκου προκαλεί τη μεταφορά των περιεχομένων εκτός των κρανιακών κοιλοτήτων με την εξής σειρά: ΕΝΥ - Εγκεφαλική ουσία - Αίμα προς αποφυγή της αύξησης της ενδοκράνιας πίεσης. Όταν ο αντιρροπιστικός αυτός μηχανισμός φθάσει σε κορεσμό ακολουθεί η αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης (άνω των 20cm H₂O ή 15mm Hg) σε ύπτια θέση. Το γεγονός αυτό οδηγεί στον εγκολεασμό, δηλαδή στη μετατόπιση τμημάτων εγκεφάλου εκτός φυσιολογικής θέσης διαμέσου τρημάτων και λοιπών διόδων και τη δημιουργία ισχαιμικών βλαβών.

ΤΥΠΟΙ ΕΓΚΟΛΕΑΣΜΟΥ

1) Υποδρεπάνιος εγκολεασμός

Πρόκειται για τη μετατόπιση ενός εγκεφαλικού ημισφαιρίου κάτωθεν του δρεπάνου, ετερόπλευρα, με αποτέλεσμα την απόφραξη της πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας, την πάρεση του αντίπλευρου κάτω άκρου και την ακράτεια ούρων και κοπράνων.

2) Διασκηνιδιακός εγκολεασμός

Αφορά τη μετατόπιση του αγκίστρου του κροταφικού λοβού δια του τμήματος του σκηνιδίου ομόπλευρα και την επακόλουθη πίεση του σύστοιχου κοινού κινητικού νεύρου, τμήματος μεσεγκεφάλου, και οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας. Αποτέλεσμα αυτών είναι η ομόπλευρη μυδρίαση, η έκπτωση του επιπέδου συνείδησης και η ισχαιμία του σύστοιχου ινιακού λοβού.

3) Κεντρικός εγκολεασμός

Προκαλείται από τη μετατόπιση αμφότερων εγκεφαλικών ημισφαιρίων δια του τμήματος του σκηνιδίου προς το στέλεχος με αποτέλεσμα την πίεσή του, αμφοτερόπλευρη μυδρίαση και κώμα.

4) Εγκολεασμός του Ινιακού τμήματος

Παρατηρείται κατά τη μετατόπιση των περιεχομένων του οπίσθιου κρανιακού βόθρου δια του ινιακού τμήματος, συνήθως των αμυγδαλών της παρεγκεφαλίδας, προκαλώντας αιμορραγίες στο στέλεχος και κώμα.

5) Εξωτερικός εγκολεασμός

Συναντάται σε περιπτώσεις οστικού ελλείμματος του κρανίου είτε από χειρουργική παρέμβαση είτε λόγω κατάγματος, όπου εγκεφαλικός ιστός προβάλλει εκτός κρανιακής κοιλότητας.

ΔΙΑΧΥΤΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΟΙΔΗΜΑ

Στις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις παρατηρείται το μεικτό εγκεφαλικό οίδημα που περιλαμβάνει δύο οντότητες :

- 1) Το **κυτταροτοξικό οίδημα** προκαλείται από τη μείωση της αιμάτωσης και της ενεργειακής κάλυψης του ιστού με αποτέλεσμα τη συσσώρευση νατρίου και ύδατος εντός των κυττάρων εξαιτίας της δυσλειτουργίας της ΑΤΡάσης Νατρίου-Καλίου.
- 2) Το **αγγειογενές οίδημα** προκαλείται από διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού λόγω πιεστικών φαινομένων και κατακράτηση ύδατος στον μεσοκυττάριο χώρο.

Το οίδημα προκαλεί αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης με αποτέλεσμα την έναρξη παθοφυσιολογικών διαδικασιών, οι οποίες το ανατροφοδοτούν θετικά (15).

ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΚΕΚ

Με τον όρο πρόγνωση των ΚΕΚ εννοούμε την εκτίμηση του μελλοντικού κινδύνου νοσηρότητας και θανάτου. Για το σκοπό, αυτό έχουν αναπτυχθεί δύο προγνωστικά συστήματα, τα οποία χρησιμοποιούν τα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας.

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 (27), 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:
 - 1) Μετατόπιση μέσης γραμμής πάνω από 5mm
 - 2) Συμπύεση των βασικών δεξαμενών
 - 3) Παρουσία ή απουσία χωροκατακτητικών βλαβών
 - 4) Ανάγκη χειρουργικής παρέμβασης.

Πίνακας 4. Κλίμακα Marshall

Κατηγορία	Ευρήματα
I	Χωρίς ορατή παθολογία
II	Εστιακές αλλοιώσεις <25 ml, χωρίς παρεκτόπιση ή συμπίεση βασικών δεξαμενών
III	Συμπίεση ή εξαφάνιση βασικών δεξαμενών, χωρίς μετατόπιση μέσης γραμμής
IV	Παρεκτόπιση μέσης γραμμής >5 mm, βασικές δεξαμενές ανοιχτές ή συμπιεσμένες
V	Μάζα >25 ml, αφαιρεθείσα χειρουργικά

Ένα εναλλακτικό σκορ για την πρόγνωση των ασθενών με μέτρια και βαριά ΚΕΚ είναι το Rotterdam score (28), 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

Στο άθροισμα των μονάδων από τις τέσσερις

παραμέτρους αντιστοιχεί συν μία ακόμα μονάδα που δίνεται ανεξαρτήτως.

Κάθε άθροισμα αντιστοιχούν σε μία συγκεκριμένη θνητότητα.

Πίνακας 5. Rotterdam score και θνητότητα

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

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

Παρά τη χρησιμότητα των Marshall και Rotterdam score, στην ταχεία εκτίμηση των ασθενών με ΚΕΚ, η προγνωστική τους αξία είναι σχετικά περιορισμένη λόγω του ότι δε βασίζονται σε άλλες κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους που έχουν προγνωστικό χαρακτήρα (π.χ.

επίπεδο συνείδησης, φωτοκινητικό αντανακλαστικό κόρης) και επιπλέον υπολογίζουν τη θνησιμότητα και όχι τη 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 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.

Πίνακας 6. Κλίμακα GOS

Βαθμίδα GOS	Περιγραφή
1. Θάνατος	Ο ασθενής απεβίωσε λόγω της κάκωσης ή τα
2. Φυτική Κατάσταση	Ο ασθενής επιβιώνει αλλά χωρίς επίγνωση τα ή δυνατότητα αλληλεπίδραση
3. Σοβαρή Αναπηρία	Ο ασθενής είναι εξαρτώμενος από άλλου καθημερινές ανάγκες.
4. Μέτρια Αναπηρία	Ο ασθενής είναι ανεξάρτητος αλλά με κάποι στις δραστηριότητες.

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) (29) και η Corticosteroid Randomisation After Significant Head Injury (CRASH) (30).

Μελέτη IMPACT

Η μελέτη IMPACT (2008) βασίστηκε σε δεδομένα σε περισσότερους από 8000 ασθενείς με ΚΕΚ και ο σκοπός της ήταν η πρόβλεψη της 6μηνης έκβασης των ασθενών με ΚΕΚ με βάση την κλίμακα GOS (31,32). 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.

Μελέτη CRASH

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

1. Ηλικία

2. GCS

3. Φωτοκινητικό αντανακλαστικό

4. Μείζων έξωκρανιακός 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 ή χαμηλού εισοδήματος.

ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΚΕΚ

Υπάρχουν διάφορες κλινικές οντότητες που χαρακτηρίζουν τους ασθενείς με ΚΕΚ μετά τη νοσηλεία τους. Κάποιες από αυτές είναι η κωματώδης κατάσταση, η φυτική κατάσταση, η κατάσταση ελάχιστης συνείδησης και το εστιακό νευρολογικό έλλειμμα. Στην κωματώδη κατάσταση, παρατηρείται απώλεια της ικανότητάς ανοίγματος των οφθαλμών και της κινητικής αντίδρασης. Στη φυτική κατάσταση, παρατηρείται αυτόματο άνοιγμα των οφθαλμών σύμφωνα με τον κερκάρδιο ρυθμό και απουσία ή πτωχή κινητική αντίδραση στα επώδυνα ερεθίσματα. Στην κατάσταση ελάχιστης συνείδησης, υπάρχει αυτόματο άνοιγμα οφθαλμών, κατά βούληση, και ελάχιστη κινητική αντίδραση στα λεκτικά ερεθίσματα. Μία κατάσταση που συναντάται σε επαναλαμβανόμενες, ήπιας βαρύτητας ΚΕΚ, είναι η Χρόνια Τραυματική Εγκεφαλοπάθεια στην οποία παρατηρείται παθολογική εναπόθεση πρωτεϊνών στα νευρικά κύτταρα του φλοιού και πέριξ των αγγείων και σχετίζεται με συμπτώματα άνοιας (33).

ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΤΩΝ ΚΕΚ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ

Παραδοσιακά, η διάγνωση και αξιολόγηση των ΚΕΚ πραγματοποιείται με τη νευρολογική εξέταση (π.χ. Βαθμός κλίμακας Γλασκώβης, κατάσταση κορών των οφθαλμών) και τις απεικονιστικές εξετάσεις (π.χ. αξονική τομογραφία εγκεφάλου) (34). Παρόλο που η νευρολογική εξέταση είναι χρήσιμη στην εκτίμηση των σοβαρών ΚΕΚ, στις ελαφριές και μέτριες ΚΕΚ συχνά είναι ψευδώς αρνητική και περιπλέκεται από την παρουσία μέθης, τη λήψη ψυχοτρόπων ουσιών ή τις κακώσεις σε άλλα συστήματα. Από την άλλη πλευρά, οι απεικονιστικές εξετάσεις είναι κοστοβόρες, όχι παντού διαθέσιμες και αδυνατούν να αναδείξουν βλάβες σε κυτταρικό επίπεδο. Τα μειονεκτήματα αυτά καθιστούν αναγκαία την ανάπτυξη μεθόδων που θα πληροφορούν για τα ειδικά στοιχεία της παθοφυσιολογίας σε κάθε περίπτωση ΚΕΚ χωριστά. Με τον όρο βιοδείκτης εννοούμε τη βιοχημική, κυτταρική ή μοριακή αλλαγή, η οποία μπορεί να μετρηθεί, και πληροφορεί για φυσιολογικές, παθολογικές διαδικασίες και για την αντίδραση του οργανισμού σε φάρμακα. Οι βιοχημικοί δείκτες είναι οι βιοδείκτες που ανιχνεύονται στο αίμα και σε άλλα υγρά του σώματος. Παραδείγματα αυτών αποτελούν η τρώπονινη η οποία χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της μυοκαρδιακής νέκρωσης, η αμυλάση για το πάγκρεας και η κρεατινίνη για τη νεφρική ανεπάρκεια. Έως τώρα, δεν υπάρχει βιοχημικός δείκτης για τις ΚΕΚ αναγνωρισμένος από τον FDA.

ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΤΩΝ ΚΕΚ

Η μεταβολική αντιρρόπηση, το οξειδωτικό stress, η φλεγμονή και η νευρική εκφύλιση τα οποία ακολουθούν την κάκωση οδηγούν σε αλλαγές στη σύνθεση, τροποποίηση και λειτουργία των πρωτεϊνών. Για το λόγο αυτό, η έρευνα των βιοδεικτών έχει εστιαστεί σε δομικές πρωτεΐνες, ένζυμα και προϊόντα του μεταβολισμού τους. Τα υλικά της δειγματοληψίας είναι το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, το αίμα και το εγκεφαλικό παρέγχυμα. Αν και το ΕΝΥ σχετίζεται άμεσα με την εξωκυττάρια ουσία του εγκεφάλου, γεγονός που μπορεί να αποκαλύψει αλλαγές της, απαιτεί τη διενέργεια οσφυονωτιαίας παρακέντησης που είναι μία επεμβατική πράξη. Το αίμα είναι ένα άμεσα διαθέσιμο υλικό αλλά η εξέταση βιοδεικτών σε αυτό επηρεάζεται από το βαθμό διαταραχής του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, την πρωτεόλυση, την απελευθέρωση της ουσίας από ιστούς εκτός του εγκεφάλου και την κάθαρση της από το ήπαρ και τους νεφρούς. Για τους λόγους αυτούς, η ανάπτυξη βιοδεικτών στο αίμα αποτελεί μια δύσκολη πρόκληση. Τα φλεγμονώδη, κυτταροτοξικά και ισχαιμικά φαινόμενα μετά την ΚΕΚ οδηγούν σε νέκρωση νευρικών και γλοιακών κυττάρων και διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Πολλά πρωτεϊνικά υποπροϊόντα αυτών των διαδικασιών είναι υποψήφια για να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες των ΚΕΚ. Παραδείγματα περιλαμβάνουν η Ειδική Νευρωνική Ενολάση, η αII-Σπεκτρίνη, η Υδρολάση του Καρβοξυτελικού άκρου Ουβικιτίνης -L1(UCH-L1), η Βασική Πρωτεΐνη της Μυελίνης (MBP), τα Πολυπεπίδια Νευροϊνιδίων, η Πρωτεΐνη Tau, το Αμυλοειδές-β, η Πρωτεΐνη S-100B, η Όξινη Γλοιακή Ινιδική Πρωτεΐνη (GFAP), αλλά και φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως η CRP.

1) ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΝΕΥΡΩΝΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Η **Ειδική Νευρωνική Ενολάση (NSE)** είναι ένα κυτταροπλασματικό ένζυμο της γλυκολυτικής οδού το οποίο βρίσκεται κυρίως στα νευρικά και τα νευροενδοκρινικά κύτταρα. Έχει μετρηθεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο ΕΝΥ ασθενών με ΚΕΚ μετά από 6 ώρες, καθώς και σε νόσο Alzheimer, αιμορραγικό και ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, γεγονός που υποδεικνύει το ρόλο της σαν δείκτη νευρικής βλάβης γενικά και όχι αποκλειστικά στο τραύμα (35). Υψηλές συγκεντρώσεις του ενζύμου αυτού σε ασθενείς με βαριά ΚΕΚ έχουν συσχετισθεί με χαμηλό βαθμό Κλίμακας Γλασκώβης κατά την εισαγωγή, επιδείνωση της κλινικής εικόνας και αυξημένη θνητότητα (36). Επιπλέον, η ιδιότητα του ενζύμου αυτού να βρίσκεται εντός των ερυθρών αιμοσφαιρίων καθιστά τη συγκέντρωσή του εξαρτώμενη από το επίπεδο της αιμόλυσης είτε κατά την οσφυονωτιαία παρακέντηση είτε λόγω ενδοκοιλιακής αιμορραγίας (37).

Η **αII-Σπεκτρίνη** είναι μία δομική πρωτεΐνη των νευρικών σωμάτων, αξόνων και προσυναπτικών τελικών κομβίων (38). Η μέτρηση των προϊόντων του καταβολισμού της μπορεί να δώσει πληροφορίες όχι μόνο για τη βαρύτητα της βλάβης αλλά και για τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς στα κύτταρα (π.χ. κυτταρική νέκρωση, απόπτωση ή καταστροφή). Μαζί με τα προϊόντα αποδόμησής τους στο ΕΝΥ σχετίζονται με ύπαρξη βαριάς ΚΕΚ, αυξημένης βαρύτητας βλάβης στην αξονική τομογραφία και δυσμενής έκβασης σε ενήλικες (39).

Η Υδρολάση Καρβοξυτελικού άκρου Ουβικιτίνης -L1 (UCH-L1) έχει χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης ακεραιότητας των νευρικών σωμάτων. Η UCH-L1 συμμετέχει στην απομάκρυνση δυσλειτουργικών πρωτεϊνών από το νευρικό ιστό προστατεύοντας από νευροεκφυλιστικά νοσήματα (40). Είναι, επίσης, αυξημένη στον ορό και το ΕΝΥ ασθενών με βαριά ΚΕΚ, μία ώρα μετά, και έχει συσχετισθεί με εμφάνιση μετατραυματικών επιπλοκών και μεγαλύτερης θνητότητας (41). Επιπλέον, ανιχνεύεται στον ορό των ασθενών με ελαφριές και μέτριες ΚΕΚ και έχει σχετισθεί με την ανάγκη νευροχειρουργικής παρέμβασης σε αυτές τις περιπτώσεις (42).

2) ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Η Βασική Πρωτεΐνη της Μυελίνης (ΜΒΠ), η οποία παράγεται από τα ολιγοδενδροκύτταρα, αποτελεί το κύριο πρωτεϊνικό συστατικό των ελύτρων μυελίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η ΜΒΠ απελευθερώνεται στον εξωκυττάριο χώρο της λευκής ουσίας του εγκεφάλου σε περιπτώσεις καταστροφής νευραξόνων, όπως η διάχυτη νευραξονική βλάβη (DAI), αλλά και σε διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (43). Συνεπώς, η μέτρηση στον ορό της ΜΒΠ, ενδεχομένως, να δώσει πληροφορίες για την ύπαρξη DAI εν ελλείψει απεικονιστικών ευρημάτων της νόσου, με την ύπαρξη, όμως, περιορισμών λόγω μειωμένης ειδικότητας εξαιτίας της αύξησης της σε άλλες νευροεκφυλιστικές παθήσεις, όπως η πολλαπλή σκλήρυνση και η νόσος Alzheimer (44).

Τα **Πολυπεπτίδια Νευροϊνιδίων (NI)** ως τμήματα του κυτταροσκελετού των νευρικών κυττάρων ταξινομούνται σε ελαφριά (NFL), μεσαία (NFM), βαριά (NFH) και πολυπεπτίδια Α-ιντερνεξίνης. Στο πλαίσιο της ΚΕΚ και της αξονικής βλάβης, η αυξημένη ροή ιόντων ασβεστίου εντός του κυττάρου οδηγεί, μέσω σηματοδοτικών ακολουθιών, σε κατάρρευση του κυτταροσκελετού, συμπύκνωση των πρωτεϊνών αυτών σε πακέτα στα κέντρα των αξόνων και απελευθέρωση στην κυκλοφορία του ΕΝΥ και του αίματος (45). Αυξημένα επίπεδα NFH, στον ορό ασθενών με ΚΕΚ, έχουν συσχετισθεί με εμφάνιση ΔΑΙ και πτωχή πρόγνωση (46).

Η **Πρωτεΐνη Tau** είναι συστατικό των νευροσωληνίσκων του κυτταροσκελετού, συμμετέχει στις διαδικασίες ενδοκυττάριας μεταφοράς και βρίσκεται, κυρίως, στο νευρικό άξονα. Σε βλάβη των νευραξόνων, υφίσταται πρωτεϊνόλυση και τα προϊόντα της απελευθερώνονται στον εξωκυττάριο χώρο, το ΕΝΥ και το αίμα (47). Η αυξημένη τιμή της πρωτεΐνης Tau στο ΕΝΥ και τον ορό έχει συσχετισθεί με βαριά ΚΕΚ, αυξημένη ενδοκράνια πίεση και πτωχή έκβαση (48), (49).

Το **Αμυλοειδές β** είναι μια πρωτεΐνη που βρίσκεται στις μεμβράνες των συνάψεων και συνδέεται με την εναπόθεση διάχυτων αμυλοειδών πλακών στον εγκεφαλικό φλοιό σε ΚΕΚ και νόσο Alzheimer (50). Μελέτη έδειξε μείωση του αμυλοειδούς β στο αίμα και το ΕΝΥ σε ασθενείς με βαριές ΚΕΚ (51) ενώ σε μία άλλη υπήρξε αύξησή της (52).

Η **Πρωτεΐνη S-100 β** εντοπίζεται στα αστροκύτταρα, τα ολιγοδενδροκύτταρα και τα κύτταρα Schwann. Ρυθμίζει την ομοιοστασία του ασβεστίου εντός του κυττάρου και συμμετέχει σε διάφορες σηματοδοτικές ακολουθίες. Η

απελευθέρωση της S-100β στην εξωκυττάρια ουσία του εγκεφάλου, το ENY και το αίμα είναι αποτέλεσμα ενεργοποίησης των μικρογλοιακών κυττάρων και όχι βλάβης. Αύξηση των τιμών της πρωτεΐνης παρατηρήθηκε στον ορό παιδιατρικών ασθενών με ΚΕΚ και πτωχή έκβαση (53), ενώ παρόμοια αύξηση έχει συσχετισθεί με ευρήματα μετατραυματικών αλλοιώσεων σε αξονική τομογραφία εγκεφάλου σε ασθενείς με ελαφριά ΚΕΚ με ευαισθησία 95%-99% (54). Όμως, η χρησιμότητα της πρωτεΐνης αυτής, σαν προγνωστικό δείκτη, είναι μειωμένη, καθώς και άλλοι ιστοί την περιέχουν, όπως ο λιπώδης και ο χόνδρινος, με αποτέλεσμα να αυξάνεται σε περιπτώσεις πολυτραυματιών και υπογκαιμικής καταπληξίας (54). Επίσης, υπάρχει πτωχή συσχέτιση των τιμών της S-100β στο εγκεφαλικό παρέγχυμα και το αίμα το οποίο μπορεί να σημαίνει ότι αυξάνεται σε διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και όχι τόσο σε βλάβη των αξόνων (55).

Η Όξινη Γλοιακή Ινδική Πρωτεΐνη (GFAP) αποτελεί δομικό στοιχείο των νευροϊνιδίων και εντοπίζεται αποκλειστικά στο ΚΝΣ. Επειδή υφίσταται ταχεία πρωτεόλυση, η οποία την καθιστά μη ανιχνεύσιμη, έχουν μελετηθεί τα προϊόντα αποδόμησής της. Σε ασθενείς με ΚΕΚ, οι υψηλές τιμές τους στο αίμα και το ENY έχει συσχετισθεί με τη βαρύτητά της κάκωσης, την αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης, τα ακτινολογικά ευρήματα και την ανάγκη για νευροχειρουργική επέμβαση (56,57). Επιπλέον, έχει δειχθεί ότι η μέτρηση τους έχει καλή θετική προγνωστική αξία σε ασθενείς με υποψία ΚΕΚ οι οποίοι εκτιμήθηκαν με αξονική τομογραφία εγκεφάλου.

Παρά την όλη έρευνα της σχέσης των βιοδεικτών με το εγκεφαλικό τραύμα λόγω της πολύπλοκης παθοφυσιολογίας τους στην κάκωση, την εντόπισή τους σε άλλους ιστούς και τη δυσχρηστία τους στην καθημερινή πράξη, κανένας από

μόνος του δεν έχει θεωρηθεί βέλτιστος σαν εξέταση ρουτίνας για την πρόγνωση ελαφριάς ΚΕΚ σε άτομα με μηχανισμό κάκωσης κεφαλής και ήπια συμπτώματα.

ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ

Η έρευνα της φλεγμονώδους αντίδρασης του εγκεφαλικού ιστού στην κάκωση έχει αναδείξει πλήθος ουσιών που παράγονται. Προφλεγμονώδεις, αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, χυμοκίνες και πρωτεΐνες οξειάς φάσης έχουν μελετηθεί για το αν τα επίπεδα τους σχετίζονται με την ύπαρξη, τη βαρύτητα της ΚΕΚ, την τελική έκβαση και την ανταπόκριση στη θεραπεία (58). Οι κυτταροκίνες εκκρίνονται από λευκά και γλοιακής αρχής κύτταρα σαν αποτέλεσμα της κάκωσης και ρυθμίζουν τη φλεγμονή. Οι αυξημένες τιμές τους στο ΕΝΥ και το αίμα σχετίζονται με σοβαρή ΚΕΚ, αυξημένη ενδοκράνια πίεση και δυσμενή έκβαση (59,60). Η χρησιμότητα των συγκεκριμένων βιοδεικτών τίθεται σε αμφιβολία από το γεγονός ότι οποιαδήποτε εξωκράνια φλεγμονή, όπως ορθοπεδική κάκωση, έγκαυμα και έντονη άσκηση, αυξάνει τα επίπεδα τους μειώνοντας την ειδικότητα (61,62).

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ STRESS

Η γλυκόζη αποτελεί το κύριο καύσιμο του εγκεφάλου σε κατάσταση εκτός νηστείας. Η φυσιολογική τιμή της είναι μικρότερη από 100 mg/dl σε μέτρηση νηστείας και μικρότερη από 140 mg/dl σε μεταγευματική μέτρηση. Ο

εγκέφαλος δε δύναται να τη συνθέσει ή να την αποθηκεύσει ως γλυκογόνο πάνω από μερικά λεπτά της ώρας και ως εκ τούτου απαιτείται συνεχόμενη τροφοδότηση από τη συστηματική κυκλοφορία. Η ομοιόσταση της γλυκόζης εξαρτάται από τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης της από την τροφή, τη σύνθεσή της από το ήπαρ, την πρόσληψη και τη χρησιμοποίησή της από τους περιφερικούς ιστούς διαδικασίες οι οποίες καθορίζονται από τις ορμόνες Ινσουλίνη και Γλυκαγόνη.

Η Ορμόνη Ινσουλίνη

Είναι ο σημαντικότερος παράγοντας στη ρύθμιση της γλυκόζης. Εκκρίνεται από τα β-παγκρεατικά κύτταρα. Η Ινσουλίνη προάγει την πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα των περιφερικών ιστών και εκκρίνεται σαν απάντηση στα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης.

Η ορμόνη Γλυκαγόνη

Είναι, επίσης, ένας ρυθμιστικός παράγοντας και παράγεται από τα α-παγκρεατικά κύτταρα. Η έκκριση της επάγεται όταν τα επίπεδά της γλυκόζης ή της ινσουλίνης είναι χαμηλά και κατά την άσκηση. Η δράση της συνίσταται στην ενεργοποίηση της γλυκονεογένεσης (σύνθεση της γλυκόζης) και της γλυκογονόλυσης (αποδόμηση του γλυκογόνου) από το ήπαρ και σε μικρότερο βαθμό από τους νεφρούς.

Η ηπατική ρύθμισή της γλυκόζης επηρεάζεται από ουσίες, οι οποίες εκκρίνονται από το λιπώδη ιστό (αντιπυονεκτίνες) και το μυϊκό ιστό (μυοκίνες), και διάφορους μεταβολίτες. Σε κατάσταση νηστείας, τα χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης, μαζί με τα μέτρια επίπεδα γλυκαγόνης, αυξάνουν την παραγωγή

γλυκόζης επάγοντας την παραγωγή της από το ήπαρ και μειώνοντας την ινσουλινοεξαρτώμενη πρόσληψή της από τους περιφερικούς ιστούς. Μεταγευματικά, η αύξηση της γλυκόζης προκαλεί αύξηση της ινσουλίνης και μείωση της γλυκαγόνης προκαλώντας την αντιστροφή των προηγούμενων διαδικασιών. Η μεγαλύτερη ποσότητα της μεταγευματικής γλυκόζης χρησιμοποιείται από τους σκελετικούς μύες με τη δράση της ινσουλίνης. Άλλα όργανα, όπως ο εγκέφαλος, προσλαμβάνουν γλυκόζη ανεξάρτητα από την ινσουλίνη.

Αντίδραση στο stress

Αφορά το σύνολο των φυσιολογικών και διαδικασιών οι οποίες αναπτύσσονται σαν απάντηση σε οποιαδήποτε διαταραχή της ομοιόστασης. Οι στρεσογόνοι παράγοντες, όπως το τραύμα, προκαλούν διάφορες αντιδράσεις, όπως η αύξηση του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και η ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου/υπόφυσης/επινεφριδίων (HPA). Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, μεταξύ των άλλων οργάνων, επιδρά στο μυελό των επινεφριδίων όπου προκαλεί την απελευθέρωση κατεχολαμινών, κυρίως επινεφρίνης, στη συστηματική κυκλοφορία με αποτέλεσμα τη λεγόμενη αντίδραση "πάλης ή φυγής" κατά την οποία αυξάνεται η καρδιακή παροχή, η αναπνευστική συχνότητα, τα αγγεία των σκελετικών μυών διαστέλλονται, τα αγγεία των κοιλιακών και πυελικών σπλάγχων συστέλλονται και καταναλώνονται οι ενεργειακές αποθήκες του οργανισμού. Κατά το τελευταίο, το συμπαθητικό προκαλεί την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό, την αύξηση της ηπατικής γλυκογονόλυσης και των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα. Κατά την ενεργοποίηση του HPA άξονα, εκκρίνεται ο παράγοντας απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης (CRF) από τον υποθάλαμο και

στη συνέχεια η αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη από την υπόφυση. Αυτή, μετά την είσοδό της στη συστηματική κυκλοφορία, διεγείρει την απελευθέρωση γλυκοκορτικοειδών από το φλοιό των επινεφριδίων. Η κορτιζόλη δρα μέσω του αλατοκορτικοειδικού υποδοχέα τύπου I και του γλυκοκορτικοειδικού υποδοχέα τύπου II. Το τελικό αποτέλεσμα στο μεταβολισμό είναι η αύξηση της γλυκόζης του αίματος λόγω της γλυκονεογένεσης στο ήπαρ, ο καταβολισμός των πρωτεϊνών στο μυϊκό ιστό και η λιπόλυση (63).

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η ΚΕΚ αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου και αναπηρίας σε άτομα ηλικίας κάτω των 40 ετών (64). Αν και η διενέργεια αξονικής τομογραφίας (CT) εγκεφάλου ενδείκνυται για την επιβεβαίωση μετρίων και σοβαρών ΚΕΚ, υπάρχει διαφωνία σχετικά με τις ενδείξεις και την αποτελεσματικότητα της νευροαπεικόνισης για τις ελαφριές περιπτώσεις. Ειδικά, για τους παιδιατρικούς ασθενείς με ΚΕΚ, ο κίνδυνος από την ιονίζουσα ακτινοβολία είναι σημαντικός για λευχαιμία και ανάπτυξη όγκων εγκεφάλου, ειδικά σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών (65).

Η ΚΕΚ έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Η υπεργλυκαιμία έχει συσχετιστεί με δυσμενή έκβαση και αυξημένη θνησιμότητα (66). Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί μέσω των οποίων προκαλείται η υπεργλυκαιμία στις ΚΕΚ (67). Ασθενείς με σοβαρή ΚΕΚ παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης στον ορό σε σύγκριση με ασθενείς με ήπια ΚΕΚ. Οι ασθενείς με επίπεδο γλυκόζης στον ορό μεγαλύτερο από 151 mg/dl πιθανότατα θα αναπτύξουν διαταραχές πηκτικότητας, η οποία συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα (68).

Στην παρούσα μελέτη, θέσαμε ως στόχο να διερευνήσουμε εάν το επίπεδο γλυκόζης στο αίμα, σε περιπτώσεις διερεύνησης ήπιας ΚΕΚ, θα μπορούσε να προβλέψει την ανάγκη για αξονική τομογραφία. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 159 ασθενείς οι οποίοι διερευνήθηκαν για ήπια ΚΕΚ (GCS 13-15) και μέση ηλικία $44,8 \pm 23,8$ έτη. Ο συχνότερος μηχανισμός κάκωσης ήταν οι πτώσεις.

Οι ασθενείς με θετικά ευρήματα στη CT εγκεφάλου είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς ευρήματα. Χρησιμοποιώντας ανάλυση καμπύλης ROC, τα επίπεδα γλυκόζης ορού άνω των 120 mg/dl αποδείχθηκαν η βέλτιστη τιμή κατωφλίου για την ανίχνευση ασθενών με θετικά ευρήματα στην αξονική τομογραφία, με ευαισθησία 74,4% και ειδικότητα 90,7%. Η

αξιολόγηση των επιπέδων γλυκόζης ορού κατά την άφιξη στο τμήμα επειγόντων περιστατικών μπορεί να βοηθήσει στη λήψη απόφασης σχετικά με τη διενέργεια αξονικής τομογραφίας σε περιπτώσεις ήπιας ΚΕΚ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Σε αυτήν την αναδρομική μελέτη, συμπεριλάβαμε ασθενείς με αμβλύ μηχανισμό κάκωσης κεφαλής, ηλικίας άνω των 18 ετών, με βαθμό GCS \geq 13, για τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμες τιμές επιπέδων γλυκόζης ορού στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, διενεργήθηκε αξονική τομογραφία εγκεφάλου χωρίς σκιαγραφικό και έγινε εισαγωγή στο νευροχειρουργικό ή το χειρουργικό τμήμα, κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 4 ετών. Καταγράφηκαν ο μηχανισμός του τραυματισμού, τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και τα συμπτώματα κατά την εισαγωγή, η παρουσία τραυματισμών εκτός κεφαλής, η παρουσία κεφαλαιματώματος, η μέθη από αλκοόλ και τα ευρήματα της CT εγκεφάλου. Η παρουσία ευρημάτων στη CT ορίστηκε ως η εικόνα βλαβών που σχετίζονται με την κάκωση και περιελάμβανε κατάγματα του θόλου και της βάσης του κρανίου, επισκληρίδιο και οξύ υποσκληρίδιο αιμάτωμα, μετατραυματική υπαραχνοειδή αιμορραγία και αιμορραγική θλάση. Εξαιρέσαμε ασθενείς που ήταν πολυτραυματίες, με σακχαρώδη διαβήτη, διατιτραίνουσα ΚΕΚ, και ηλικία μικρότερη των 18 ετών.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα συνεχή δεδομένα εκφράστηκαν ως μέσος όρος με τυπική απόκλιση. Για τη σύγκριση των επιπέδων γλυκόζης μεταξύ ασθενών με θετικά και αρνητικά ευρήματα στην αξονική τομογραφία, χρησιμοποιήθηκε ο μη παραμετρικός στατιστικός έλεγχος Mann–Whitney U. Χρησιμοποιήθηκε ανάλυση καμπύλης ROC για τον προσδιορισμό της τιμής που ανιχνεύει αποτελεσματικότερα τους ασθενείς με θετικά ευρήματα στην αξονική τομογραφία εγκεφάλου. P-value < 0,05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 159 ασθενείς οι οποίοι διερευνήθηκαν για ήπια ΚΕΚ (Πίνακας 7). Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν $44,8 \pm 23,8$ έτη (εύρος: 18 έως 95) και το 69,2% ήταν άνδρες (εικόνα 10). Ο συχνότερος μηχανισμός κάκωσης ήταν οι πτώσεις (47,2%), ακολουθούμενες από τα τροχαία ατυχήματα (35,8%) (εικόνα 11). 42 (26,4%) ασθενείς είχαν αρνητική για ΚΕΚ CT εγκεφάλου. Τα ευρήματα της CT εγκεφάλου περιγράφονται, λεπτομερώς, στον Πίνακα 8. Η μέση τιμή των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα στο τμήμα επειγόντων περιστατικών κατά την άφιξη ήταν $126,3 \pm 27,8$ mg/dl. Κατά την άφιξη, 10 ασθενείς είχαν GCS 13, 23 ασθενείς είχαν GCS 14 και οι υπόλοιποι 126 ασθενείς είχαν GCS 15 (εικόνα 12). Οι ασθενείς με ευρήματα ΚΕΚ στη CT εγκεφάλου είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης από τους ασθενείς χωρίς ευρήματα ($135,7 \pm 26,5$ έναντι $102,4 \pm 12,4$, αντίστοιχα, $p < 0,0001$, εικόνα 15). Χρησιμοποιώντας την καμπύλη ROC, διαπιστώθηκε ότι η τιμή γλυκόζης ορού 120 mg/dl ήταν το κατώφλι για την ανίχνευση ασθενών με απεικονιστικά ευρήματα ΚΕΚ, με ευαισθησία 74,4% και ειδικότητα 90,7% (εικόνα 16). Όλοι οι ασθενείς με επίπεδα γλυκόζης αίματος άνω των 128 mg/dl είχαν ευρήματα ΚΕΚ στη CT εγκεφάλου. Μια βαθμολογία GCS ≤ 14 είχε ευαισθησία 27,2% και ειδικότητα 95,6% για την ανίχνευση ασθενών με θετικά ευρήματα CT. Δε διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στα επίπεδα γλυκόζης μεταξύ ασθενών με και χωρίς κατανάλωση αλκοόλ ($p = 0,8$). Οι ασθενείς με απώλεια συνείδησης και μνήμης παρουσίαζαν συχνότερα θετική CT, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,17$ και $p = 0,1$, αντίστοιχα).

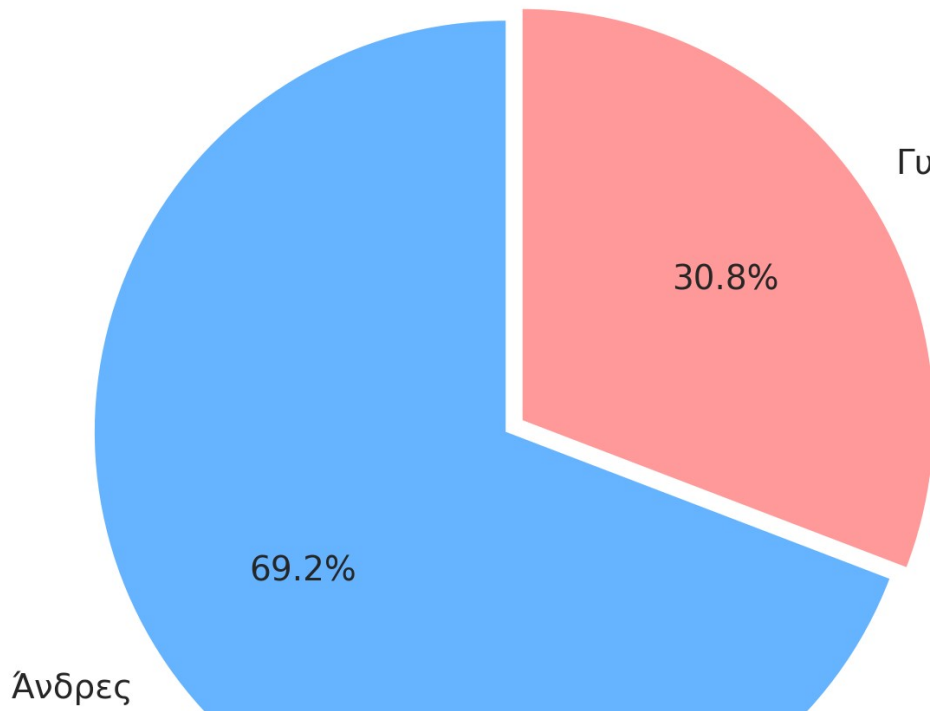
Πίνακας 7: Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά των ασθενών.

Περιγραφή	Τιμή
Ηλικία (έτη)	44, 8 ± 23, 8
Φύλο	
Άνδρες	110 (69,2%)
Γυναίκες	49 (30,8%)
Βαθμός GCS	
13	10 (6,3%)
14	23 (14,5%)
15	126 (79,2%)
Μηχανισμός Κάκωσης	
Πτώσεις	75 (47,2%)
Τροχαία ατυχήματα	57 (35,8%)
Ξυλοδαρμοί	13 (8,2%)
Άλλα	14 (8,8%)
Έμετος	
Ναι	57 (35,8)
Όχι	98 (61,6%)
Άγνωστο	4 (2,5%)
Απώλεια συνείδησης	
Ναι	69 (43,3%)
Όχι	85 (53,5%)
Άγνωστο	5 (3,2%)
Απώλεια Μνήμης	
Ναι	72 (45,3%)
Όχι	84 (52,8%)
Άγνωστο	3 (1,9%)
Μέθη από Αλκοόλ	
Ναι	27 (17%)
Όχι	132 (83%)

Πίνακας 8: Θετικά ευρήματα στην αξονική τομογραφία.

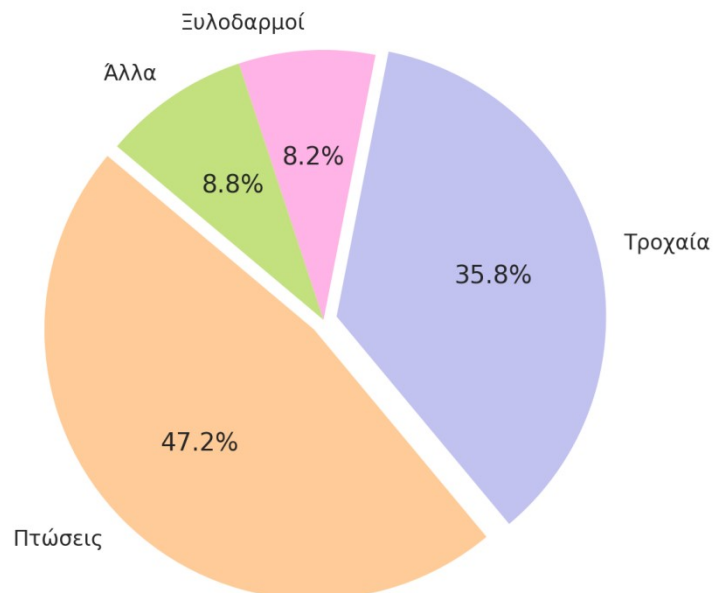
Τύπος κάκωσης	Συχνότητα (%)
Οξύ επισκληρίδιο αιμάτωμα	11 (9,4%)
Οξύ υποσκληρίδιο αιμάτωμα	31 (26,5%)
Μετατραυματική υπαραχνοειδής αιμορραγία	27 (23%)
Αιμορραγικές θλάσεις	26 (22,2%)
Μη εμπιεσματικό κάταγμα του θόλου	29 (24,8%)
Εμπιεσματικό κάταγμα του θόλου	7 (6%)
Κάταγμα βάσης κρανίου	9 (7,7%)

Κατανομή Φύλου Ασθενών

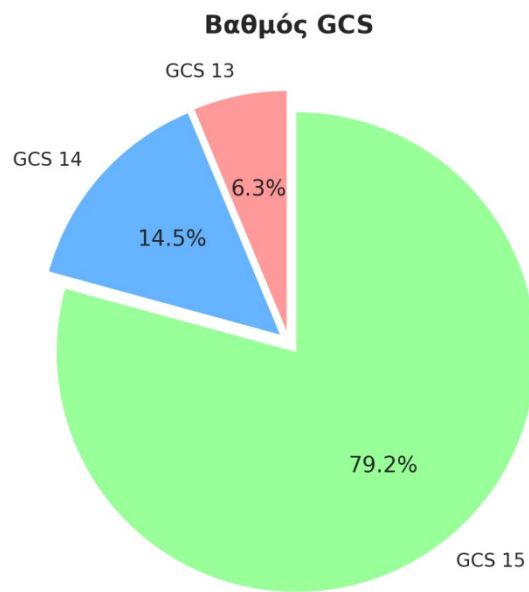


Εικόνα 10. Κατανομή ασθενών βάσει φύλου

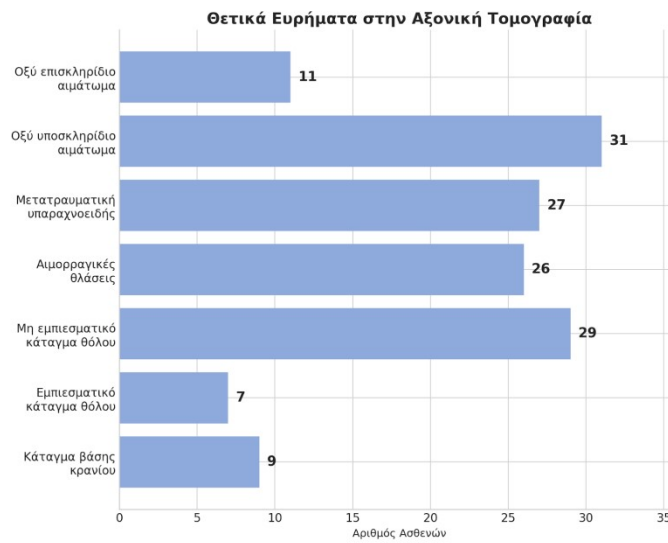
Μηχανισμός Κάκωσης



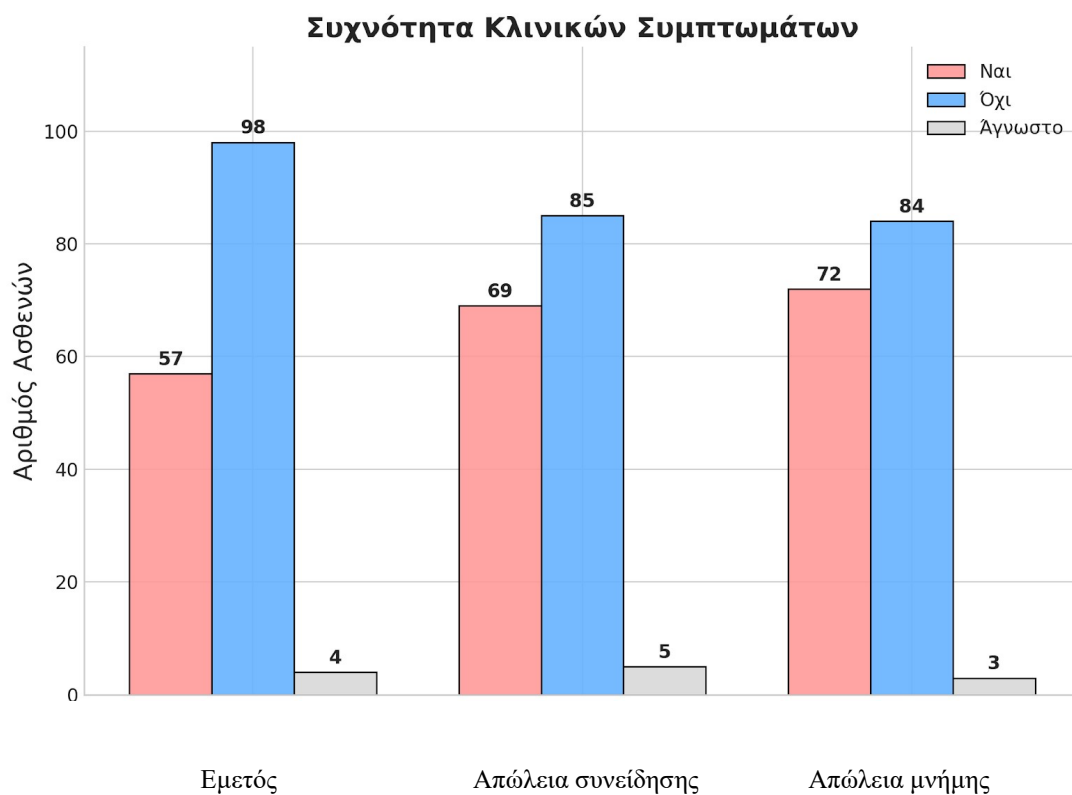
Εικόνα 11. Κατανομή των ασθενών βάσει του μηχανισμού κάκωσης



Εικόνα 12. Κατανομή ασθενών βάσει βαθμού GCS

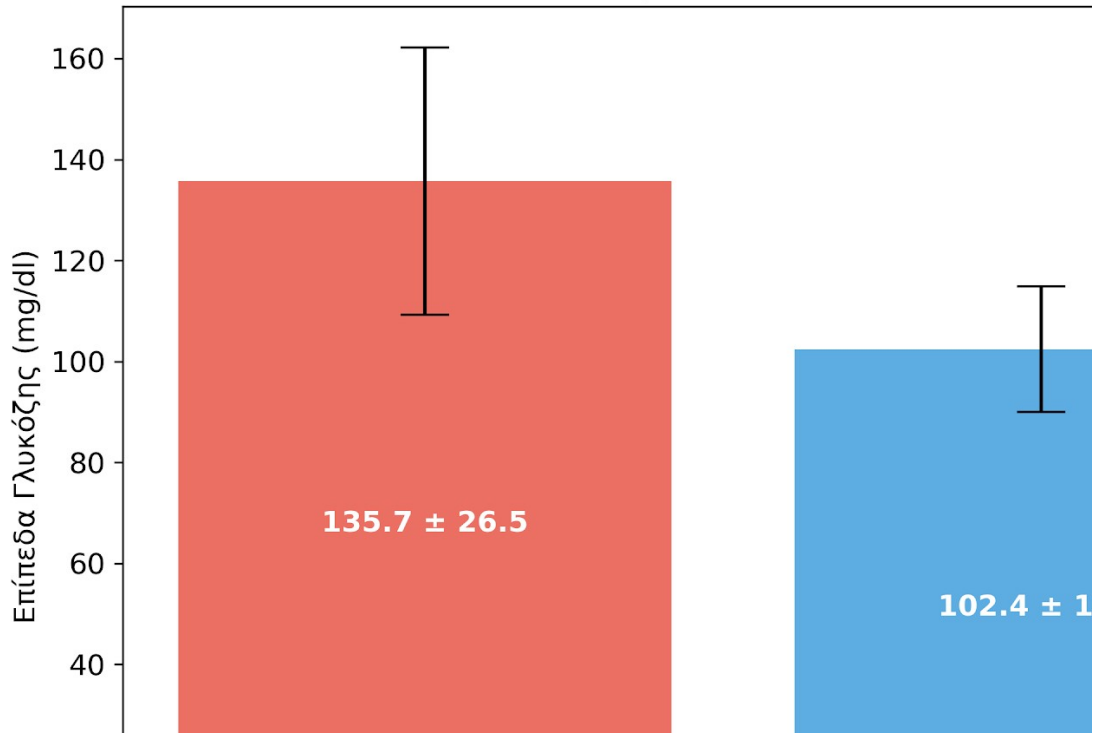


Εικόνα 13. Κατανομή ασθενών βάσει τύπου κάκωσης

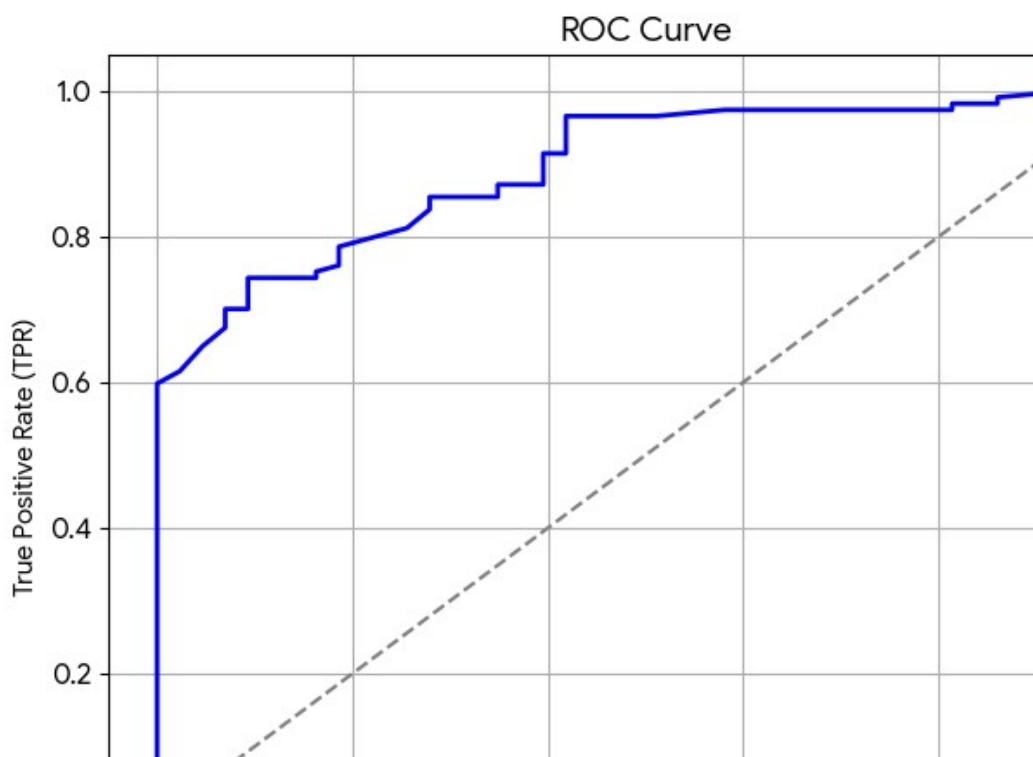


Εικόνα 14. Κατανομή ασθενών βάσει συμπτωμάτων

Επίπεδα Γλυκόζης: Με vs Χωρίς Απεικονιστικά Ευρήματα
($p < 0.0001$)



Εικόνα 15. Σύγκριση μέσης τιμής γλυκόζης μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ΚΕΚ

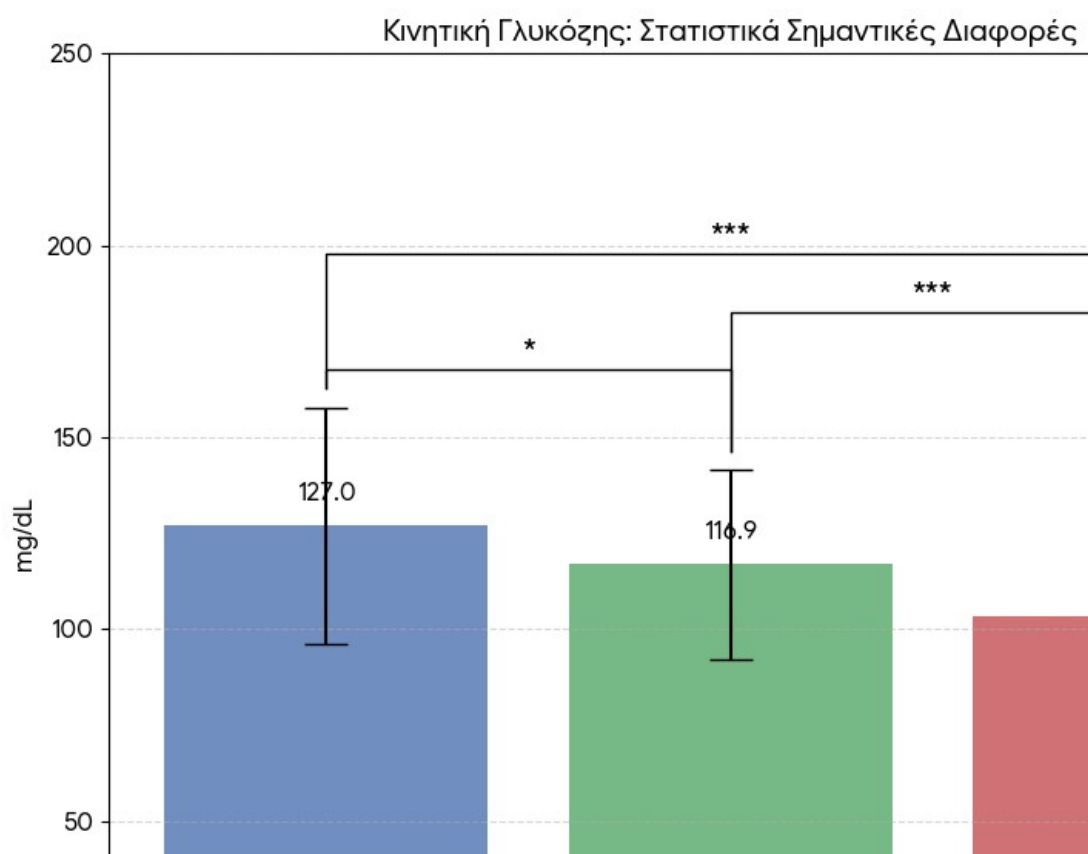


Εικόνα 16. Καμπύλη ROC

Σύγκριση τιμών γλυκόζης μεταξύ των πρώτων 3 διαδοχικών ημερών.

Τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης αναδεικνύουν μια συστηματική πτωτική τάση στα επίπεδα της γλυκόζης καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης, με τις μέσες τιμές να μειώνονται από 127.0 ± 31.8 mg/dL την πρώτη ημέρα (GLC 1) σε 116.9 ± 26.6 mg/dL τη δεύτερη (GLC 2) και να καταλήγουν στα 103.3 ± 23.3 mg/dL την Τρίτη (GLC 3). Για την αξιολόγηση των μεταβολών στις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, πραγματοποιήθηκε έλεγχος Friedman (μη παραμετρικός) και One-way

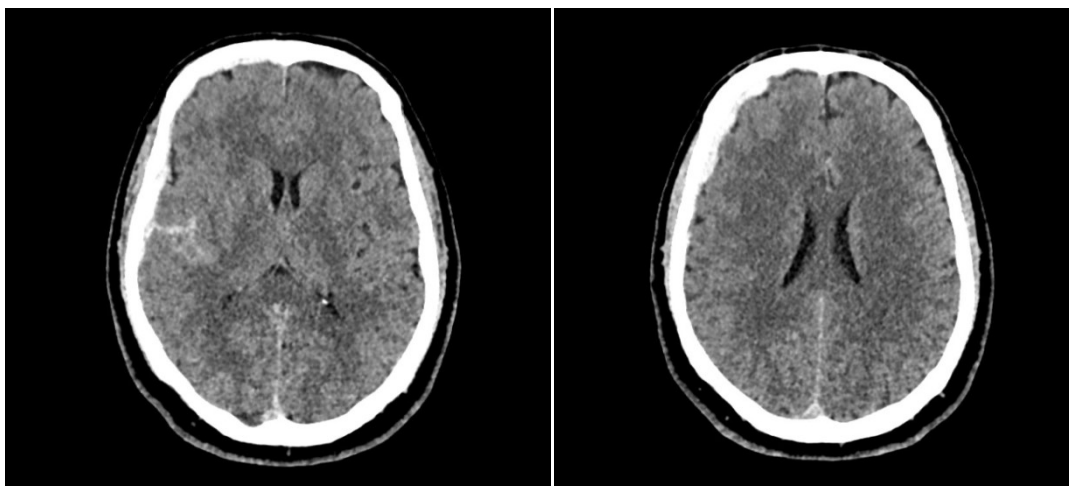
ANOVA (παραμετρικός), τα οποία επιβεβαίωσαν την ισχύ της μεταβολής. Συγκεκριμένα, η σύγκριση μεταξύ GLC 1 και GLC 2 αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική ($p < 0.05$), ενώ η πτώση από το GLC 2 προς το GLC 3, καθώς και η συνολική διαφορά από την έναρξη έως την ολοκλήρωση (GLC 1 προς GLC 3), αποδείχθηκαν εξαιρετικά στατιστικά σημαντικές ($p < 0.001$). Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι η κινητική της γλυκόζης ακολουθεί μια σταθερή φθίνουσα πορεία που δεν αποδίδεται σε τυχαίες διακυμάνσεις, παρά την παρατηρούμενη τυπική απόκλιση η οποία αντικατοπτρίζει την εγγενή μεταβλητότητα των μετρήσεων στο υπό εξέταση δείγμα (εικόνα 17).



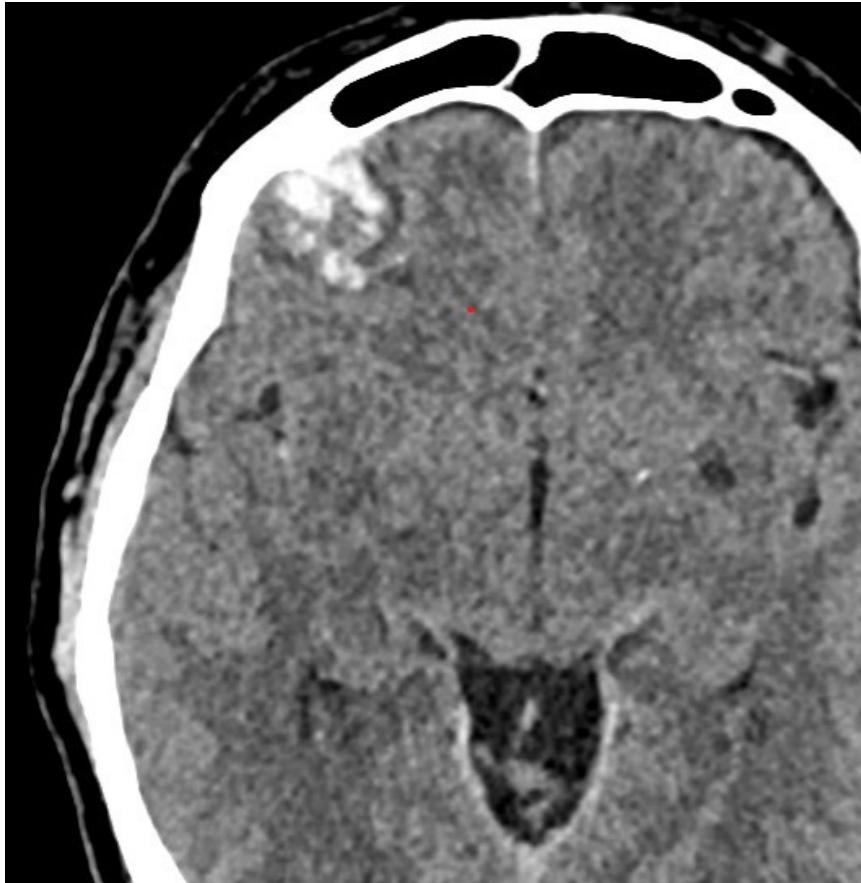
Εικόνα 17. Κινητική των επιπέδων γλυκόζης την πρώτη, τη δεύτερη και την τρίτη ημέρα μετά την κάκωση



Εικόνα 18. Ασθενής μετά από πτώση εξ' ύψους, χωρίς ευρήματα ΚΕΚ στη CT και τιμή γλυκόζης ορού 101 mg/dl.



Εικόνα 19. Περιστατικό με ήπια ΚΕΚ (GCS 15) μετά από πτώση εξ' ύψους, με θλαστικό τραύμα τριχωτού κεφαλής και τιμή γλυκόζης ορού 118. Ο ασθενής εισήχθη στη νευροχειρουργική κλινική για συντηρητική αντιμετώπιση.



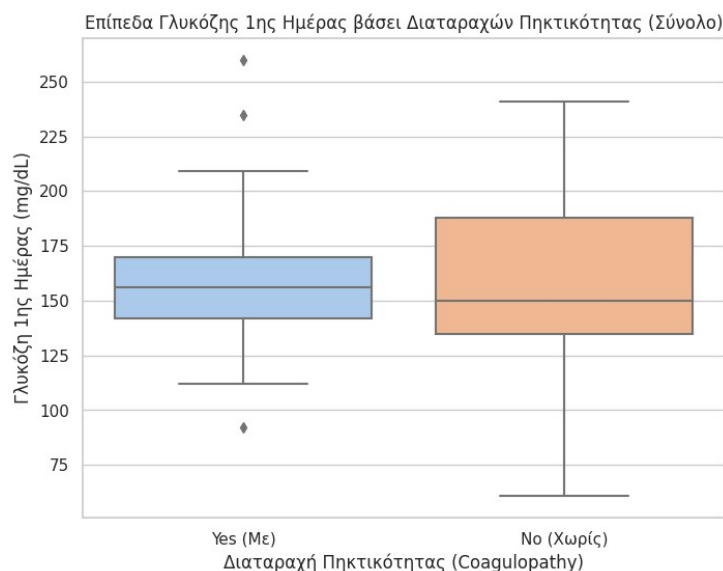
Εικόνα 20. Περιστατικό με ήπια ΚΕΚ (GCS 15), μετά από πτώση εξ'ιδίου ύψους, με τιμή γλυκόζης ορού 132 mg/dl. Ο ασθενής εισήχθη στη νευροχειρουργική κλινική για συντηρητική αντιμετώπιση.

Μέτριες και Βαριές ΚΕΚ

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ ενός δείγματος ασθενών με μέτρια και βαριά ΚΕΚ (N=51) και δείγματος 29 ασθενών με ήπια ΚΕΚ, προκειμένου να διερευνηθεί εάν υφίσταται στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα γλυκόζης. Η ανάλυση με το μη παραμετρικό στατιστικό έλεγχο Mann–Whitney U ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων: οι ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ΚΕΚ εμφάνισαν σημαντικά (U=1109,0, Z=3.11, p<0.01) υψηλότερες τιμές γλυκόζης (διάμεσος = 156,5 mg/dL IQR: 137,0–179,0) σε σχέση με εκείνους με ήπια ΚΕΚ (διάμεσος = 130,0 mg/dL IQR: 113,0–151,0).

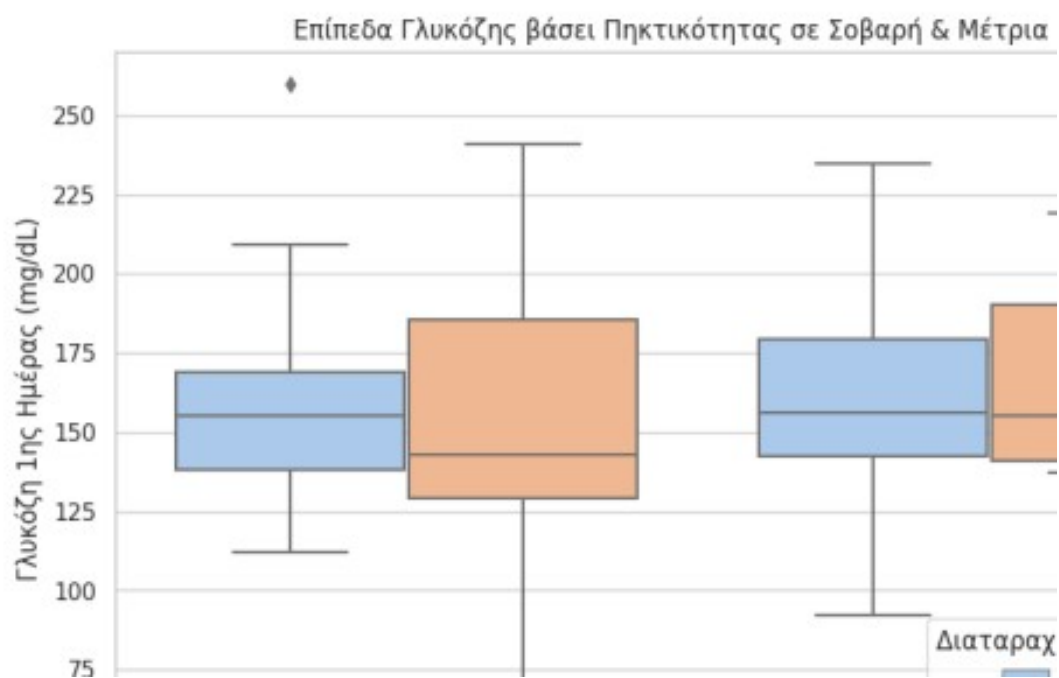
Για τη διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων γλυκόζης και της εμφάνισης διαταραχών πήκτικότητας, καθώς και της βαρύτητας της ΚΕΚ, χρησιμοποιήθηκε ο μη παραμετρικός στατιστικός έλεγχος Mann–Whitney U. Εξετάστηκε το σύνολο των ασθενών (N=51) με μέτρια και σοβαρή ΚΕΚ, προκειμένου να διαπιστωθεί εάν τα επίπεδα γλυκόζης διαφέρουν μεταξύ όσων ανέπτυξαν διαταραχές πήκτικότητας και όσων όχι. Στην ομάδα χωρίς διαταραχές πήκτικότητας (N=26) η διάμεσος τιμή γλυκόζης ήταν 150,0 mg/dL (IQR: 134,8–187,8), ενώ στην ομάδα με διαταραχές πήκτικότητας (N=25) η αντίστοιχη τιμή διαμορφώθηκε στα 156,0 mg/dL (IQR: 142,0–170,0). Η σύγκριση των δύο ομάδων δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά (p = 0,858), γεγονός που υποδεικνύει ότι τα επίπεδα γλυκόζης ορού της πρώτης μετατραυματικής ημέρας δε συσχετίζονται με διαταραχές πήκτικότητας .

Εικόνα 21. Επίπεδα γλυκόζης 1ης ημέρας βάσει διαταραχών πηκτικότητας στο σύνολο του δείγματος.



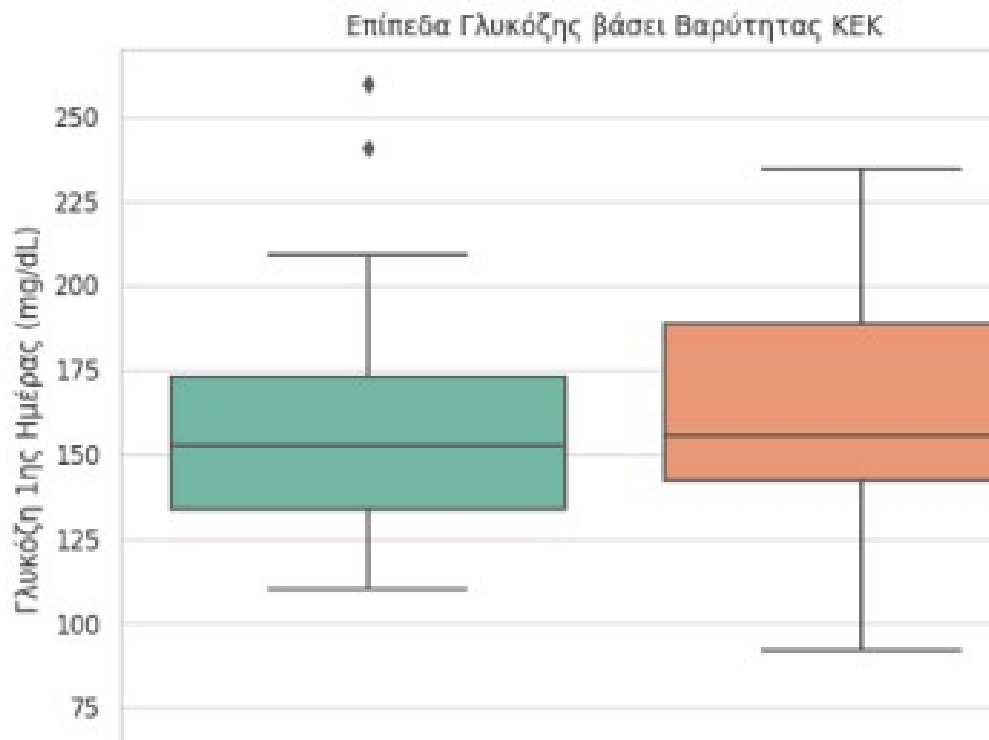
Στη συνέχεια, διενεργήθηκε περαιτέρω ανάλυση με κριτήριο τη βαρύτητα της ΚΕΚ, όπως αυτή εκτιμήθηκε βάσει της Κλίμακας Κώματος Γλασκώβης (GCS) (Εικόνα 2). Στην υποομάδα των ασθενών με σοβαρή ΚΕΚ (GCS 3–8, N=37), τα επίπεδα γλυκόζης δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ασθενών χωρίς διαταραχές πηκτικότητας (N=19 διάμεσος 143,0 mg/dL [IQR: 129,0–185,5] και εκείνων με διαταραχές πηκτικότητας (N=18 διάμεσος 155,0 mg/dL [IQR: 138,2–169,0]) $p = 0,681$. Αντίστοιχα, στην υποομάδα των ασθενών με μέτρια ΚΕΚ (GCS 9–12, N=14) η κατανομή της γλυκόζης ήταν παρόμοια: τόσο οι ασθενείς χωρίς διαταραχή πηκτικότητας (N=7 διάμεσος 155,0 mg/dL [IQR: 141,0–190,0]) όσο και εκείνοι με διαταραχή (N=7 διάμεσος 156,0 mg/dL [IQR: 142,5–179,5]) εμφάνισαν συγκρίσιμα επίπεδα ($p = 1,000$).

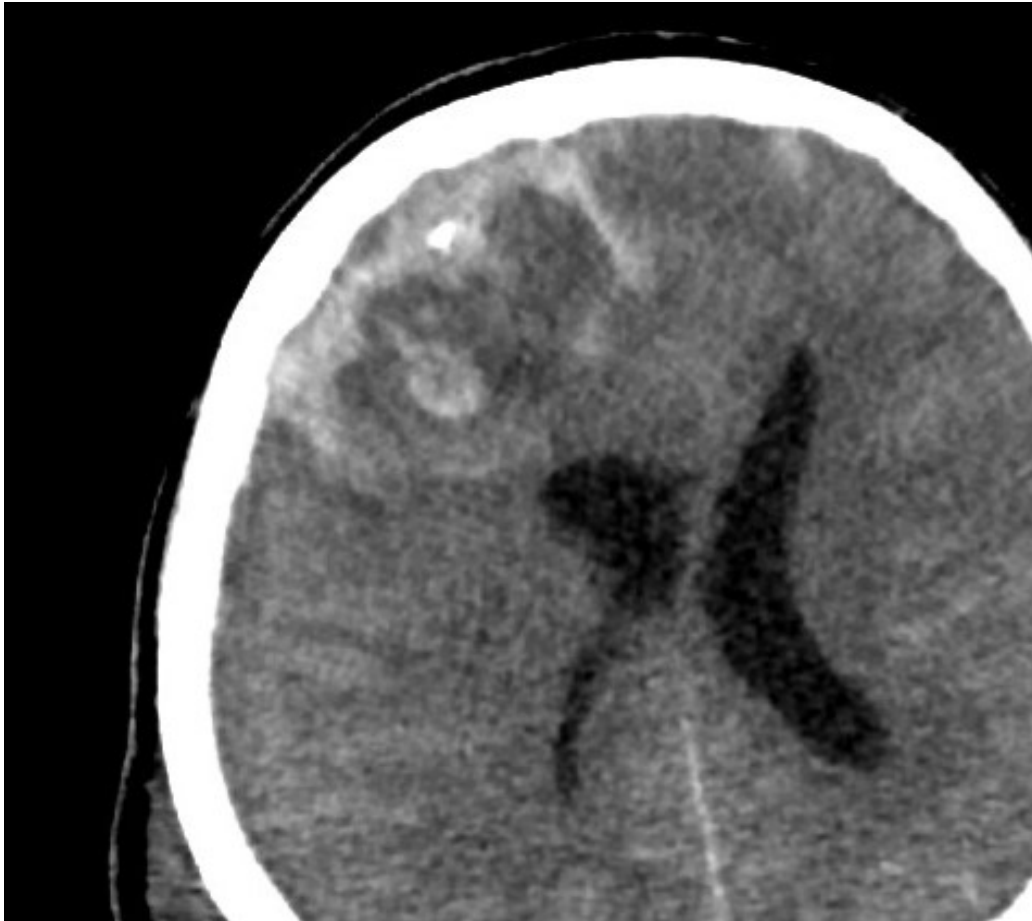
Εικόνα 22. Επίπεδα γλυκόζης βάσει διαταραχών ηηκτικότητας σε ασθενείς με σοβαρή και μέτρια ΚΕΚ.



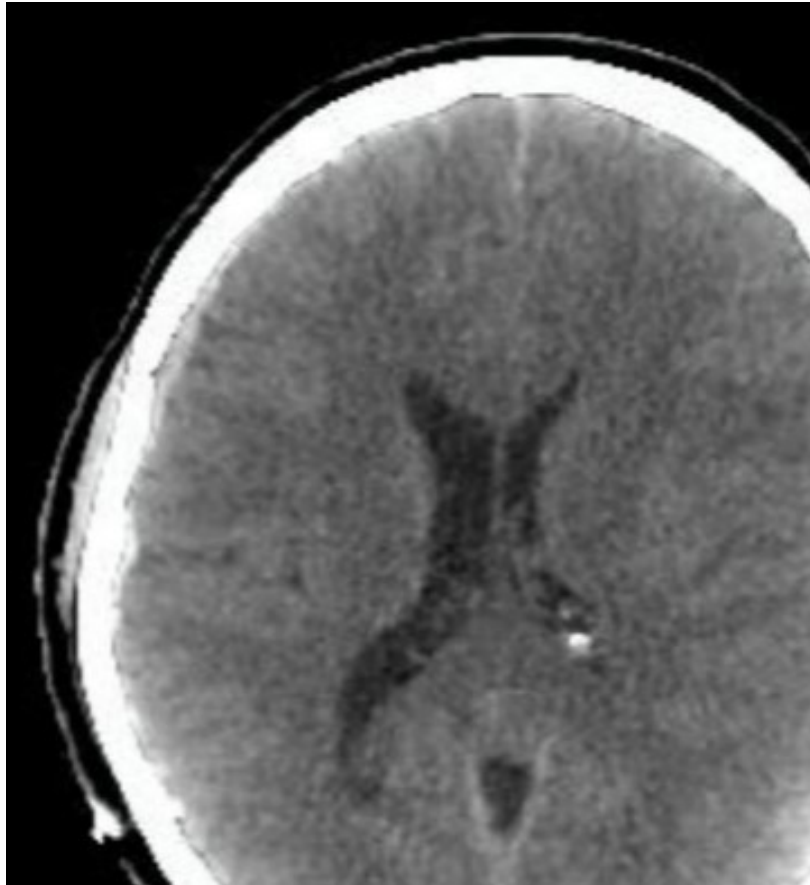
Τέλος, εξετάστηκε εάν τα επίπεδα γλυκόζης διαφοροποιούνται ανάλογα με τη βαρύτητα της ΚΕΚ (μέτρια έναντι σοβαρής), ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες. Οι ασθενείς με σοβαρή ΚΕΚ (N=37) εμφάνισαν διάμεση τιμή γλυκόζης 153,0 mg/dL [IQR: 134,0–173,0], ενώ οι ασθενείς με μέτρια ΚΕΚ (N=14) παρουσίασαν διάμεση τιμή 155,5 mg/dL [IQR: 142,2–189,0]. Η ανάλυση δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα γλυκόζης μεταξύ των δύο ομάδων ($p = 0,428$).

Εικόνα 23. Επίπεδα γλυκόζης ανάμεσα σε ασθενείς με Σοβαρή και Μέτρια ΚΕΚ.





Εικόνα 24. Περιστατικό με βαριά ΚΕΚ (GCS <8), μετά από παράσυρση, με τιμή γλυκόζης ορού 174 mg/dl. Από τη CT εγκεφάλου, εικόνα διάχυτου εγκεφαλικού οιδήματος με αιμορραγική θλάση δεξιά μετωπιαία. Η ασθενής οδηγήθηκε στο χειρουργείο, όπου διενεργήθηκε δεξιά αποσυμπιεστική κρανιεκτομία. Στη συνέχεια, νοσηλεύθηκε στη ΜΕΘ και τη νευροχειρουργική κλινική, όπου κατέληξε μετά από μερικούς μήνες.



Εικόνα 25. Περιστατικό με βαριά ΚΕΚ (GCS <8), μετά από τροχαίο ατύχημα, με τιμή γλυκόζης ορού 161 mg/dl. Από τη CT εγκεφάλου, εικόνα επισκληριδίου αιματώματος αριστερού εγκεφαλικού ημισφαιρίου. Η ασθενής οδηγήθηκε στο χειρουργείο όπου διενεργήθηκε αριστερή κροταφοβρεγματοϊνιακή κρανιοτομία και αφαίρεση του αιματώματος. Στη συνέχεια νοσηλεύθηκε στη ΜΕΘ και τη νευροχειρουργική κλινική από όπου εξήλθε χωρίς νευρολογικό έλλειμμα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη ανέδειξε αρχικά ότι σε ασθενείς με ήπια ΚΕΚ τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα κατά την εισαγωγή ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με ευρήματα στην CT σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς ευρήματα. Μια οριακή τιμή 120 mg/dl θα μπορούσε να εντοπίσει τους ασθενείς που χρειάζονται CT με ευαισθησία 74,4% και ειδικότητα 90,7%. Από όσο γνωρίζουμε, καμία προηγούμενη μελέτη δε διερεύνησε την αξία των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα κατά την εισαγωγή ως μέσο πρόβλεψης της ανάγκης για διενέργεια CT εγκεφάλου σε ασθενείς με ΚΕΚ. Η ΚΕΚ αποτελεί σοβαρό πρόβλημα υγείας παγκοσμίως. Στις ΗΠΑ, το 2010 καταγράφηκαν 822 επισκέψεις λόγω ΚΕΚ ανά 100.000 άτομα-έτη, καθώς η πλειονότητα των περιπτώσεων ταξινομήθηκε ως ήσσονος σημασίας και οι ασθενείς πήραν εξιτήριο. Έχει αναφερθεί αύξηση της συχνότητας εμφάνισης κυρίως για την εγκεφαλική διάσειση ή τον ακαθόριστο ΚΕΚ (69). Εκτός από την έκθεση στην ακτινοβολία, η διενέργεια αξονικής τομογραφίας συνδέεται με υπερβολικό κόστος, με αυξημένες ώρες αναμονής στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, εάν η αξονική τομογραφία δεν είναι άμεσα διαθέσιμη, καθώς και με ψευδώς θετικά ευρήματα ή με υπερδιάγνωση (70). Έχουν επίσης αναπτυχθεί κλινικοί κανόνες λήψης αποφάσεων για ενήλικες (71)· ωστόσο, η σημασία τους στη χρήση της αξονικής τομογραφίας είναι περιορισμένη (72). Μέχρι σήμερα, τα τελευταία χρόνια έχουν μελετηθεί διάφοροι βιοδείκτες στο αίμα ως πιθανοί υποψήφιοι για την ασφαλή πρόβλεψη της πιθανότητας ύπαρξης ΚΕΚ. Οι Bazarian et al. μελέτησαν πρόσφατα την αξία μιας εξέτασης βιοδεικτών που συνδυάζει τα επίπεδα της υδρολάσης C-τερματικού άκρου της ουβικιτίνης-L1 (UCH-L1) και της όξινης ινώδους πρωτεΐνης των γλοιακών κυττάρων (GFAP) για την πρόβλεψη τραυματικών ενδοκράνιων βλαβών στη CT εγκεφάλου. Σε αυτήν την προοπτική, πολυκεντρική, παρατηρητική δοκιμή

συμμετείχαν 159 ασθενείς με βαθμό GCS 9-15. Μεταξύ αυτών των ασθενών, μόνο 8 χρειάστηκαν νευροχειρουργική επέμβαση και 125 παρουσίασαν θετικά ευρήματα στη CT εγκεφάλου. Συνολικά, η ευαισθησία της εξέτασης διαπιστώθηκε ότι ήταν 97,6% και η αρνητική προγνωστική της αξία (NPV) ήταν 99,6%. Για βλάβες που απαιτούσαν νευροχειρουργική επέμβαση, η δοκιμασία είχε ευαισθησία 100% και NPV 100% (73). Η σημασία της S100β ως βιοδείκτη ορού έχει επίσης μελετηθεί αρκετά (74, 75). Η S100β είναι μια πρωτεΐνη που βρίσκεται κυρίως στα γλοιακά κύτταρα και αυξάνεται ραγδαία μετά από ΚΕΚ (76). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ευαισθησία 98% και 100% για κλινικά σημαντικές κακώσεις (77, 78). Οι Calcagnile et al. μελέτησαν 726 ασθενείς με ήπια ΚΕΚ (GCS 14-15) και διαπίστωσαν ότι η μέτρηση της S100β μπορεί να μειώσει τη χρήση της CT (75). Αν και οι βιοδείκτες που αναφέρθηκαν προηγουμένως ενδέχεται να έχουν υψηλότερη ευαισθησία για την ανίχνευση ασθενών με ευρήματα ΚΕΚ στη CT εγκεφάλου σε σύγκριση με τα επίπεδα γλυκόζης στον ορό, δεν είναι άμεσα διαθέσιμοι σε κάθε κέντρο και έχουν μεγάλο κόστος. Η μέτρηση του επιπέδου γλυκόζης στο αίμα είναι φθηνή και, συνήθως, πραγματοποιείται ως εξέταση ρουτίνας στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Έτσι, τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βοηθητικό κριτήριο για τη λήψη της απόφασης σχετικά με τη διενέργεια αξονικής τομογραφίας σε περιπτώσεις διερεύνησης ΚΕΚ. Μετά από ΚΕΚ μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Η αντίδραση στο στρες έχει προταθεί ως μηχανισμός πρόκλησης της υπεργλυκαιμίας μετά από ΚΕΚ, μέσω της έκκρισης κατεχολαμινών, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε μείωση της έκκρισης ινσουλίνης (79). Το σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS) έχει συχνά διαπιστωθεί μετά από ΚΕΚ και η υπεργλυκαιμία ήταν σημαντικά πιο συχνή σε αυτούς τους ασθενείς (80). Η ενεργοποίηση του συστήματος υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων έχει επίσης

προταθεί ως αιτιολογικός μηχανισμός (67). Η υπεργλυκαιμία έχει συσχετιστεί με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διαταραχών πήξης και δυσμενή πρόγνωση. Σε μια μελέτη 44 παιδιατρικών ασθενών με μέτρια και σοβαρή ΚΕΚ, τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα συσχετίστηκαν με υψηλότερη θνησιμότητα, παρατεταμένη διάρκεια μηχανικής αναπνοής και παραμονής στην εντατική θεραπεία (81). Από όσα γνωρίζουμε, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που διερευνά το ρόλο των επιπέδων γλυκόζης στον ορό κατά την παρουσίαση στο τμήμα επειγόντων περιστατικών για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη διενέργεια αξονικής τομογραφίας σε διερεύνηση ήπιας ΚΕΚ. Η μελέτη μας παρουσιάζει αρκετούς περιορισμούς. Πρώτον, πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη. Δεύτερον, ο αριθμός των ασθενών χωρίς ευρήματα στη CT εγκεφάλου ήταν περιορισμένος, κυρίως λόγω του γεγονότος ότι δεν υποβλήθηκαν όλοι οι ασθενείς με αρνητική CT σε μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης στον ορό ή δε νοσηλεύτηκαν. Θεωρείται αναγκαία μια μεγάλη προοπτική μελέτη προκειμένου να επαληθευθούν οι προκαταρκτικές μας παρατηρήσεις και να διερευνηθεί η πιθανή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων γλυκόζης στον ορό και του τύπου των ευρημάτων ΚΕΚ στη CT εγκεφάλου ή των ευρημάτων που απαιτούν νευροχειρουργική επέμβαση. Επιπλέον, υπάρχει ανάγκη να διευκρινιστεί εάν η ευαισθησία ή η ειδικότητα των επιπέδων γλυκόζης στον ορό εξαρτώνται από το βαθμό GCS για την ανίχνευση ασθενών με ευρήματα ΚΕΚ στη CT εγκεφάλου. Τέλος, θα ήταν επίσης ενδιαφέρον να αξιολογηθεί ο προγνωστικός ρόλος των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα σε παιδιά με ήπια ΚΕΚ, δεδομένου του αυξημένου κινδύνου από την έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία σε αυτή την ηλικία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μελέτη περιέλαβε 159 ενήλικες ασθενείς με ΚΕΚ, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αξονική τομογραφία και είχαν καταγεγραμμένα επίπεδα γλυκόζης κατά την εισαγωγή τους στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών. Εξετάστηκαν παράγοντες όπως ο μηχανισμός τραυματισμού, τα συνοδά συμπτώματα, η παρουσία απώλειας συνείδησης και τα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή σοβαρότερα τραύματα.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με παθολογικά ευρήματα στη CT εγκεφάλου παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης συγκριτικά με εκείνους χωρίς ευρήματα. Επιπλέον, σε μέτριες και βαριές ΚΕΚ, τα επίπεδα γλυκόζης συσχετίστηκαν με δυσμενή έκβαση και διαταραχές πηκτικότητας. Συγκεκριμένα, τιμές γλυκόζης άνω των 120 mg/dl αποτέλεσαν το βέλτιστο όριο πρόβλεψης παθολογικών ευρημάτων στην αξονική, ενώ όλοι οι ασθενείς με επίπεδα γλυκόζης άνω των 128 mg/dl εμφάνισαν θετικά ευρήματα. Αντίθετα, ο βαθμός GCS παρουσίασε χαμηλή ευαισθησία ως μεμονωμένος δείκτης ανίχνευσης τέτοιων περιστατικών.

Η υπεργλυκαιμία μετά από ΚΕΚ φαίνεται να σχετίζεται με τη φυσιολογική αντίδραση του οργανισμού στο στρες, μέσω της απελευθέρωσης κατεχολαμινών και της ενεργοποίησης φλεγμονωδών μηχανισμών. Παράλληλα, αυξημένα επίπεδα γλυκόζης έχουν συσχετιστεί με δυσμενέστερη πρόγνωση και αυξημένη θνησιμότητα. Παρότι άλλοι βιοδείκτες, όπως οι GFAP και S100β, εμφανίζουν υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια, η χρήση τους περιορίζεται από το υψηλότερο κόστος και την περιορισμένη διαθεσιμότητα. Αντίθετα, η μέτρηση της γλυκόζης αποτελεί μια απλή, οικονομική και άμεσα διαθέσιμη εξέταση.

Συμπερασματικά, τα επίπεδα γλυκόζης μπορούν να αποτελέσουν χρήσιμο συμπληρωματικό εργαλείο για την απόφαση διενέργειας αξονικής τομογραφίας σε ασθενείς με ήπια ΚΕΚ. Ωστόσο, η μελέτη παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς, όπως το σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος, γεγονός που καθιστά αναγκαία τη διεξαγωγή μεγαλύτερων, προοπτικών μελετών για την επιβεβαίωση των ευρημάτων.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ΚΕΚ αποτελεί μία από τις σημαντικότερες αιτίες θανάτου και αναπηρίας σε άτομα ηλικίας κάτω των 40 ετών. Παρότι η CT εγκεφάλου θεωρείται απαραίτητη σε μέτριες και σοβαρές κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, η χρήση της σε διερεύνηση ήπιας ΚΕΚ παραμένει αντικείμενο συζήτησης. Η υπερβολική χρήση της CT συνδέεται με αυξημένο κόστος, καθυστερήσεις στα τμήματα επειγόντων περιστατικών, υπερδιάγνωση, αλλά και έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία, ιδιαίτερα επικίνδυνη για τα παιδιά.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί εάν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος κατά την προσέλευση ασθενών με ήπια ΚΕΚ μπορούν να προβλέψουν την ανάγκη διενέργειας CT εγκεφάλου. Η μελέτη ήταν αναδρομική και περιέλαβε 159 ενήλικες ασθενείς με ήπια ΚΕΚ. Οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε CT εγκεφάλου και είχαν διαθέσιμες μετρήσεις γλυκόζης κατά την είσοδό τους στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Εξετάστηκαν, επίσης, παράγοντες όπως ο μηχανισμός κάκωσης, τα συμπτώματα, η απώλεια συνείδησης, η περιτραυματική αμνησία, η κατανάλωση αλκοόλ και τα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας.

Ο συχνότερος μηχανισμός κάκωσης ήταν οι πτώσεις, ενώ ακολούθησαν τα τροχαία ατυχήματα. Από τους συμμετέχοντες, το 26,4% δεν παρουσίασε παθολογικά ευρήματα στην αξονική, ενώ οι υπόλοιποι εμφάνισαν βλάβες όπως επισκληρίδιο ή υποσκληρίδιο αιμάτωμα, υπαραχνοειδή αιμορραγία, εγκεφαλική θλάση και κατάγματα κρανίου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με ευρήματα ΚΕΚ στη CT είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης συγκριτικά με όσους είχαν αρνητική CT. Συγκεκριμένα, επίπεδα γλυκόζης άνω των 120 mg/dl αποτέλεσαν το βέλτιστο όριο για την πρόβλεψη παθολογικών ευρημάτων, με ευαισθησία 74,4% και ειδικότητα 90,7%. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς με γλυκόζη πάνω από 128 mg/dl

παρουσίασαν θετικά ευρήματα στην αξονική. Αντίθετα, η κλίμακα GCS εμφάνισε χαμηλή ευαισθησία στην ανίχνευση αυτών των περιστατικών.

Η αύξηση της γλυκόζης μετά από ΚΕΚ αποδίδεται στη φυσιολογική αντίδραση του οργανισμού στο στρες. Η απελευθέρωση κατεχολαμινών, η μείωση της έκκρισης ινσουλίνης, οι φλεγμονώδεις μηχανισμοί και πιθανές διαταραχές της υπόφυσης ή του υποθαλάμου συμβάλλουν στην εμφάνιση υπεργλυκαιμίας. Προηγούμενες μελέτες έχουν συσχετίσει την υπεργλυκαιμία με αυξημένη θνησιμότητα, διαταραχές πηκτικότητας και δυσμενή πρόγνωση, ιδιαίτερα σε σοβαρές ΚΕΚ.

Παρότι νεότεροι βιοδείκτες, όπως οι GFAP, UCH-L1 και S100B, παρουσιάζουν υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια, η χρήση τους περιορίζεται λόγω κόστους και μειωμένης διαθεσιμότητας. Αντίθετα, η μέτρηση της γλυκόζης είναι απλή, οικονομική και διαθέσιμη στα περισσότερα νοσοκομεία. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι τα επίπεδα γλυκόζης μπορούν να αποτελέσουν χρήσιμο συμπληρωματικό εργαλείο στη λήψη απόφασης για CT σε ασθενείς με ήπια ΚΕΚ. Ωστόσο, τονίζουν ότι απαιτούνται μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων και τη διερεύνηση της σχέσης της γλυκόζης με τη βαρύτητα των βλαβών και την ανάγκη νευροχειρουργικής παρέμβασης.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ

Traumatic brain injury (TBI) is one of the leading causes of death and disability in individuals under 40 years of age. Although brain computed tomography (CT) is considered essential in moderate and severe traumatic brain injuries, its use in the evaluation of mild TBI remains controversial. Excessive use of CT is associated with increased healthcare cost, delays in emergency departments, overdiagnosis and exposure to ionizing radiation, which is particularly dangerous for children.

The aim of the present study was to investigate whether blood glucose levels measured upon admission in patients with mild TBI could predict the need for brain CT imaging. This retrospective study included 159 adult patients with mild TBI. All patients underwent brain CT scans and had serum glucose measurements available upon admission to the emergency department. Additional factors examined included the mechanism of injury, presenting symptoms, loss of consciousness, posttraumatic amnesia, alcohol consumption, and CT findings.

Falls were the most common mechanism of injury, followed by motor vehicle accidents. Among the participants, 26.4% showed no pathological findings on CT imaging, while the remaining patients presented lesions such as epidural or subdural hematoma, subarachnoid hemorrhage, cerebral contusion, and skull fractures. The results demonstrated that patients with traumatic findings on CT had significantly higher glucose levels compared to those with negative CT scans. Specifically, glucose levels above 120 mg/dl represented the optimal threshold for predicting pathological findings, with a sensitivity of 74.4% and a specificity of 90.7%. Furthermore, all patients with glucose levels above 128 mg/dl had positive CT findings. In contrast, the GCS score demonstrated low sensitivity in detecting these cases.

The increase in blood glucose following TBI is attributed to the body's physiological response to stress. Catecholamine release, decreased insulin secretion, inflammatory mechanisms, and possible pituitary or hypothalamic dysfunction contribute to the development of hyperglycemia. Previous studies have associated hyperglycemia with increased mortality, coagulation disorders, and poor prognosis, particularly in severe TBI cases.

Although newer biomarkers such as GFAP, UCH-L1, and S100B demonstrate higher diagnostic accuracy, their use is limited due to higher costs and reduced availability. In contrast, blood glucose measurement is simple, inexpensive, and readily available in most hospitals. The authors conclude that glucose levels may serve as a useful supplementary tool in CT decision-making for patients with mild TBI. However, they emphasize that larger prospective studies are required to confirm these findings and to further investigate the relationship between glucose levels, injury severity, and the need for neurosurgical intervention.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Peeters W, van den Brande R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg EW, Lingsma HF, Maas AI. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015 Oct;157(10):1683-96. doi: 10.1007/s00701-015-2512-7. Epub 2015 Aug 14. PMID: 26269030; PMCID: PMC4569652.
- 2 Iaccarino C, Carretta A, Nicolosi F, Morselli C. Epidemiology of severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Sci*. 2018 Oct;62(5):535-541. doi: 10.23736/S0390-5616.18.04532-0. PMID: 30182649.
- 3 McIntyre A, Mehta S, Aubut J, Dijkers M, Teasell RW. Mortality among older adults after a traumatic brain injury: a meta-analysis. *Brain Inj*. 2013;27(1):31-40. doi: 10.3109/02699052.2012.700086. Epub 2012 Nov 19. PMID: 23163240.
- 4 Gardner RC, Yaffe K. Epidemiology of mild traumatic brain injury and neurodegenerative disease. *Mol Cell Neurosci*. 2015 May;66(Pt B):75-80. doi: 10.1016/j.mcn.2015.03.001. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25748121; PMCID: PMC4461453.
- 5 Russo CA, Steiner C. Hospital Admissions for Traumatic Brain Injuries, 2004. 2007 Mar. In: *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006 Feb-. Statistical Brief #27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63511/>
- 6 Miller JD, Butterworth JF, Gudeman SK, Faulkner JE, Choi SC, Selhorst JB, Harbison JW, Lutz HA, Young HF, Becker DP. Further experience in the management of severe head injury. *J Neurosurg*. 1981 Mar;54(3):289-99. doi: 10.3171/jns.1981.54.3.0289. PMID: 7463128.

- 7 Kellie G. An Account of the Appearances Observed in the Dissection of Two of Three Individuals Presumed to Have Perished in the Storm of the 3d, and Whose Bodies Were Discovered in the Vicinity of Leith on the Morning of the 4th, November 1821; with Some Reflections on the Pathology of the Brain: Part I. *Trans Med Chir Soc Edinb.* 1824;1:84-122. PMID: 29583621; PMCID: PMC5405298.
- 8 Narayan RK, Kishore PR, Becker DP, Ward JD, Enas GG, Greenberg RP, Domingues Da Silva A, Lipper MH, Choi SC, Mayhall CG, Lutz HA 3rd, Young HF. Intracranial pressure: to monitor or not to monitor? A review of our experience with severe head injury. *J Neurosurg.* 1982 May;56(5):650-9. doi: 10.3171/jns.1982.56.5.0650. PMID: 7069477.
- 9 Toutant SM, Klauber MR, Marshall LF, Toole BM, Bowers SA, Seelig JM, Varnell JB. Absent or compressed basal cisterns on first CT scan: ominous predictors of outcome in severe head injury. *J Neurosurg.* 1984 Oct;61(4):691-4. doi: 10.3171/jns.1984.61.4.0691. PMID: 6470778.
- 10 Hlatky R, Valadka AB, Robertson CS. Intracranial pressure response to induced hypertension: role of dynamic pressure autoregulation. *Neurosurgery.* 2005 Nov;57(5):917-23; discussion 917-23. doi: 10.1227/01.neu.0000180025.43747.fc. PMID: 16284561.
- 11 Compton JS, Teddy PJ. Cerebral arterial vasospasm following severe head injury: a transcranial Doppler study. *Br J Neurosurg.* 1987;1(4):435-9. doi: 10.3109/02688698708999633. PMID: 3077273.
- 12 Grieve J. Head injury, pathophysiology and management, second edition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 May;77(5):710. doi: 10.1136/jnnp.2005.071902. PMCID: PMC2117447.

- 13 Cohn EM. Handbook of Neurosurgery, 7th Edition. Neuroophthalmology. 2011 Jan 16;35(1):54. doi: 10.3109/01658107.2010.540059. PMID: PMC5145284.
- 14 Youmans and Winn neurological surgery; [edited by] H. Richard Winn.
- 15 Unterberg AW, Stover J, Kress B, Kiening KL. Edema and brain trauma. Neuroscience. 2004;129(4):1021-9. doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.06.046. PMID: 15561417.
- 16 Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet. 1974 Jul 13;2(7872):81-4. doi: 10.1016/s0140-6736(74)91639-0. PMID: 4136544.
- 17 Teasdale G, Jennett B. Assessment and prognosis of coma after head injury. Acta Neurochir (Wien). 1976;34(1-4):45-55. doi: 10.1007/BF01405862. PMID: 961490.
- 18 LaPlaca MC, Simon CM, Prado GR, Cullen DK. CNS injury biomechanics and experimental models. Prog Brain Res. 2007;161:13-26. doi: 10.1016/S0079-6123(06)61002-9. PMID: 17618967.
- 19 FREYTAG E. Autopsy findings in head injuries from blunt forces. Statistical evaluation of 1,367 cases. Arch Pathol. 1963 Apr;75:402-13. PMID: 13959668.
- 20 Wilberger JE Jr, Harris M, Diamond DL. Acute subdural hematoma: morbidity, mortality, and operative timing. J Neurosurg. 1991 Feb;74(2):212-8. doi: 10.3171/jns.1991.74.2.0212. PMID: 1988590.
- 21 McD Anderson R, Opeskin K. Timing of early changes in brain trauma. Am J Forensic Med Pathol. 1998 Mar;19(1):1-9. doi: 10.1097/00000433-199803000-00001. PMID: 9539384.

- 22 Harish G, Mahadevan A, Pruthi N, Sreenivasamurthy SK, Puttamallesh VN, Keshava Prasad TS, Shankar SK, Srinivas Bharath MM. Characterization of traumatic brain injury in human brains reveals distinct cellular and molecular changes in contusion and pericontusion. *J Neurochem*. 2015 Jul;134(1):156-72. doi: 10.1111/jnc.13082. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25712633.
- 23 Oehmichen M, Meissner C, König HG. Brain injury after survived gunshot to the head: reactive alterations at sites remote from the missile track. *Forensic Sci Int*. 2001 Jan 15;115(3):189-97. doi: 10.1016/s0379-0738(00)00335-2. PMID: 11074174.
- 24 Mata-Mbemba D, Mugikura S, Nakagawa A, Murata T, Kato Y, Tatewaki Y, Li L, Takase K, Ishii K, Kushimoto S, Tominaga T, Takahashi S. Intraventricular hemorrhage on initial computed tomography as marker of diffuse axonal injury after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2015 Mar 1;32(5):359-65. doi: 10.1089/neu.2014.3453. Epub 2014 Dec 11. PMID: 25026366.
- 25 Adams JH, Graham DI, Gennarelli TA. Acceleration induced head injury in the monkey. II. Neuropathology. *Acta Neuropathol Suppl*. 1981;7:26-8. doi: 10.1007/978-3-642-81553-9_8. PMID: 6939248.
- 26 Le TH, Gean AD. Neuroimaging of traumatic brain injury. *Mt Sinai J Med*. 2009 Apr;76(2):145-62. doi: 10.1002/msj.20102. PMID: 19306377.
- 27 Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, Van Berkum Clark M, Eisenberg H, Jane JA, Luerssen TG, Marmarou A, Foulkes MA. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *J Neurotrauma*. 1992 Mar;9 Suppl 1:S287-92. PMID: 1588618.

- 28 Maas AI, Hukkelhoven CW, Marshall LF, Steyerberg EW. 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 Dec;57(6):1173-82; discussion 1173-82. doi: 10.1227/01.neu.0000186013.63046.6b. PMID: 16331165.
- 29 Maas AI, Steyerberg EW, Butcher I, Dammers R, Lu J, Marmarou A, Mushkudiani NA, McHugh GS, Murray GD. Prognostic value of computerized tomography scan characteristics in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma*. 2007 Feb;24(2):303-14. doi: 10.1089/neu.2006.0033. PMID: 17375995.
- 30 MRC CRASH Trial Collaborators; Perel P, Arango M, Clayton T, Edwards P, Komolafe E, Poccock S, Roberts I, Shakur H, Steyerberg E, Yutthakasemsunt S. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ*. 2008 Feb 23;336(7641):425-9. doi: 10.1136/bmj.39461.643438.25. Epub 2008 Feb 12. PMID: 18270239; PMCID: PMC2249681.
- 31 Roozenbeek B, Lingsma HF, Lecky FE, Lu J, Weir J, Butcher I, McHugh GS, Murray GD, Perel P, Maas AI, Steyerberg EW; International Mission on Prognosis Analysis of Clinical Trials in Traumatic Brain Injury (IMPACT) Study Group; Corticosteroid Randomisation After Significant Head Injury (CRASH) Trial Collaborators; Trauma Audit and Research Network (TARN). 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. *Crit Care Med.* 2012 May;40(5):1609-17. doi: 10.1097/CCM.0b013e31824519ce. PMID: 22511138; PMCID: PMC3335746.
- 32 Harrison DA, Griggs KA, Prabhu G, Gomes M, Lecky FE, Hutchinson PJ, Menon DK, Rowan KM; Risk Adjustment In Neurocritical care (RAIN) Study Investigators. 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 Oct 1;32(19):1522-37. doi: 10.1089/neu.2014.3628. Epub 2015 Jun 12. PMID: 25898072; PMCID: PMC4589267.
- 33 McKee AC, Daneshvar DH, Alvarez VE, Stein TD. The neuropathology of sport. *Acta Neuropathol.* 2014 Jan;127(1):29-51. doi: 10.1007/s00401-013-1230-6. Epub 2013 Dec 24. PMID: 24366527; PMCID: PMC4255282.
- 34 Mayeux R. Biomarkers: potential uses and limitations. *NeuroRx.* 2004 Apr;1(2):182-8. doi: 10.1602/neurorx.1.2.182. PMID: 15717018; PMCID: PMC534923.
- 35 Olsson B, Zetterberg H, Hampel H, Blennow K. Biomarker-based dissection of neurodegenerative diseases. *Prog Neurobiol.* 2011 Dec;95(4):520-34. doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.04.006. Epub 2011 Apr 16. PMID: 21524681.
- 36 Böhmer AE, Oses JP, Schmidt AP, Perón CS, Krebs CL, Oppitz PP, D'Avila TT, Souza DO, Portela LV, Stefani MA. Neuron-specific enolase, S100B, and glial fibrillary acidic protein levels as outcome predictors in patients with severe traumatic brain injury. *Neurosurgery.* 2011

- Jun;68(6):1624-30; discussion 1630-1. doi: 10.1227/NEU.0b013e318214a81f. PMID: 21368691.
- 37 Ramont L, Thoannes H, Volondat A, Chastang F, Millet MC, Maquart FX. Effects of hemolysis and storage condition on neuron-specific enolase (NSE) in cerebrospinal fluid and serum: implications in clinical practice. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(11):1215-7. doi: 10.1515/CCLM.2005.210. PMID: 16232088.
- 38 Huang CY, Zhang C, Ho TS, Oses-Prieto J, Burlingame AL, Lalonde J, Noebels JL, Letierrier C, Rasband MN. α II Spectrin Forms a Periodic Cytoskeleton at the Axon Initial Segment and Is Required for Nervous System Function. *J Neurosci*. 2017 Nov 22;37(47):11311-11322. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2112-17.2017. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29038240; PMCID: PMC5700417.
- 39 Pineda JA, Lewis SB, Valadka AB, Papa L, Hannay HJ, Heaton SC, Demery JA, Liu MC, Aikman JM, Akle V, Brophy GM, Tepas JJ, Wang KK, Robertson CS, Hayes RL. Clinical significance of alphaII-spectrin breakdown products in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007 Feb;24(2):354-66. doi: 10.1089/neu.2006.003789. PMID: 17375999.
- 40 Gong B, Leznik E. The role of ubiquitin C-terminal hydrolase L1 in neurodegenerative disorders. *Drug News Perspect*. 2007 Jul-Aug;20(6):365-70. doi: 10.1358/dnp.2007.20.6.1138160. PMID: 17925890.
- 41 Papa L, Akinyi L, Liu MC, Pineda JA, Tepas JJ 3rd, Oli MW, Zheng W, Robinson G, Robicsek SA, Gabrielli A, Heaton SC, Hannay HJ, Demery JA, Brophy GM, Layon J, Robertson CS, Hayes RL, Wang KK. Ubiquitin

- C-terminal hydrolase is a novel biomarker in humans for severe traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2010 Jan;38(1):138-44. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b788ab. PMID: 19726976; PMCID: PMC3445330.
- 42 Papa L, Lewis LM, Silvestri S, Falk JL, Giordano P, Brophy GM, Demery JA, Liu MC, Mo J, Akinyi L, Mondello S, Schmid K, Robertson CS, Tortella FC, Hayes RL, Wang KK. Serum levels of ubiquitin C-terminal hydrolase distinguish mild traumatic brain injury from trauma controls and are elevated in mild and moderate traumatic brain injury patients with intracranial lesions and neurosurgical intervention. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012 May;72(5):1335-44. doi: 10.1097/TA.0b013e3182491e3d. PMID: 22673263; PMCID: PMC5516044.
- 43 Gentleman SM, Roberts GW, Gennarelli TA, Maxwell WL, Adams JH, Kerr S, Graham DI. Axonal injury: a universal consequence of fatal closed head injury? *Acta Neuropathol.* 1995;89(6):537-43. doi: 10.1007/BF00571509. PMID: 7676809.
- 44 Li J, Li XY, Feng DF, Pan DC. Biomarkers associated with diffuse traumatic axonal injury: exploring pathogenesis, early diagnosis, and prognosis. *J Trauma.* 2010 Dec;69(6):1610-8. doi: 10.1097/TA.0b013e3181f5a9ed. PMID: 21150538.
- 45 Yokobori S, Hosein K, Burks S, Sharma I, Gajavelli S, Bullock R. Biomarkers for the clinical differential diagnosis in traumatic brain injury--a systematic review. *CNS Neurosci Ther.* 2013 Aug;19(8):556-65. doi: 10.1111/cns.12127. Epub 2013 May 27. PMID: 23710877; PMCID: PMC6493562.

- 46 Zurek J, Bartlová L, Fedora M. Hyperphosphorylated neurofilament NF-H as a predictor of mortality after brain injury in children. *Brain Inj.* 2011;25(2):221-6. doi: 10.3109/02699052.2010.541895. PMID: 21219092.
- 47 Kövesdi E, Lückl J, Bukovics P, Farkas O, Pál J, Czeiter E, Szellár D, Dóczi T, Komoly S, Büki A. Update on protein biomarkers in traumatic brain injury with emphasis on clinical use in adults and pediatrics. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010 Jan;152(1):1-17. doi: 10.1007/s00701-009-0463-6. Epub 2009 Aug 4. PMID: 19652904.
- 48 Ost M, Nylén K, Csajbok L, Ohrfelt AO, Tullberg M, Wikkelsö C, Nellgård P, Rosengren L, Blennow K, Nellgård B. Initial CSF total tau correlates with 1-year outcome in patients with traumatic brain injury. *Neurology*. 2006 Nov 14;67(9):1600-4. doi: 10.1212/01.wnl.0000242732.06714.0f. PMID: 17101890.
- 49 Liliang PC, Liang CL, Weng HC, Lu K, Wang KW, Chen HJ, Chuang JH. Tau proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *J Surg Res*. 2010 May 15;160(2):302-7. doi: 10.1016/j.jss.2008.12.022. Epub 2009 Jan 10. PMID: 19345376.
- 50 Roberts GW, Gentleman SM, Lynch A, Graham DI. beta A4 amyloid protein deposition in brain after head trauma. *Lancet*. 1991 Dec 7;338(8780):1422-3. doi: 10.1016/0140-6736(91)92724-g. PMID: 1683421.
- 51 Mondello S, Büki A, Barzo P, Randall J, Provuncher G, Hanlon D, Wilson D, Kobeissy F, Jeromin A. CSF and plasma amyloid- β temporal profiles and relationships with neurological status and mortality after severe

- traumatic brain injury. *Sci Rep.* 2014 Oct 10;4:6446. doi: 10.1038/srep06446. PMID: 25300247; PMCID: PMC4192636.
- 52 Raby CA, Morganti-Kossmann MC, Kossmann T, Stahel PF, Watson MD, Evans LM, Mehta PD, Spiegel K, Kuo YM, Roher AE, Emmerling MR. Traumatic brain injury increases beta-amyloid peptide 1-42 in cerebrospinal fluid. *J Neurochem.* 1998 Dec;71(6):2505-9. doi: 10.1046/j.1471-4159.1998.71062505.x. PMID: 9832149.
- 53 Berger RP, Beers SR, Richichi R, Wiesman D, Adelson PD. Serum biomarker concentrations and outcome after pediatric traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2007 Dec;24(12):1793-801. doi: 10.1089/neu.2007.0316. PMID: 18159990.
- 54 Müller K, Townend W, Biasca N, Undén J, Waterloo K, Romner B, Ingebrigtsen T. S100B serum level predicts computed tomography findings after minor head injury. *J Trauma.* 2007 Jun;62(6):1452-6. doi: 10.1097/TA.0b013e318047bfaa. PMID: 17563665.
- 55 Blyth BJ, Farhavar A, Gee C, Hawthorn B, He H, Nayak A, Stöcklein V, Bazarian JJ. Validation of serum markers for blood-brain barrier disruption in traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2009 Sep;26(9):1497-1507. doi: 10.1089/neu.2008.0738. PMID: 19257803; PMCID: PMC2822805.
- 56 Papa L, Lewis LM, Falk JL, Zhang Z, Silvestri S, Giordano P, Brophy GM, Demery JA, Dixit NK, Ferguson I, Liu MC, Mo J, Akinyi L, Schmid K, Mondello S, Robertson CS, Tortella FC, Hayes RL, Wang KK. Elevated levels of serum glial fibrillary acidic protein breakdown products in mild and moderate traumatic brain injury are associated with intracranial lesions and neurosurgical intervention. *Ann Emerg Med.* 2012 Jun;59(6):471-83. doi:

- 10.1016/j.annemergmed.2011.08.021. Epub 2011 Nov 8. PMID: 22071014; PMCID: PMC3830977.
- 57 McMahon PJ, Panczykowski DM, Yue JK, Puccio AM, Inoue T, Sorani MD, Lingsma HF, Maas AI, Valadka AB, Yuh EL, Mukherjee P, Manley GT, Okonkwo DO; TRACK-TBI Investigators. Measurement of the glial fibrillary acidic protein and its breakdown products GFAP-BDP biomarker for the detection of traumatic brain injury compared to computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Neurotrauma*. 2015 Apr 15;32(8):527-33. doi: 10.1089/neu.2014.3635. Epub 2015 Jan 26. PMID: 25264814; PMCID: PMC4394160.
- 58 Dash PK, Zhao J, Hergenroeder G, Moore AN. Biomarkers for the diagnosis, prognosis, and evaluation of treatment efficacy for traumatic brain injury. *Neurotherapeutics*. 2010 Jan;7(1):100-14. doi: 10.1016/j.nurt.2009.10.019. PMID: 20129502; PMCID: PMC5084117.
- 59 Shohami E, Gallily R, Mechoulam R, Bass R, Ben-Hur T. Cytokine production in the brain following closed head injury: dexanabinol (HU-211) is a novel TNF-alpha inhibitor and an effective neuroprotectant. *J Neuroimmunol*. 1997 Feb;72(2):169-77. doi: 10.1016/s0165-5728(96)00181-6. PMID: 9042110.
- 60 Kadhim HJ, Duchateau J, Sébire G. Cytokines and brain injury: invited review. *J Intensive Care Med*. 2008 Jul-Aug;23(4):236-49. doi: 10.1177/0885066608318458. Epub 2008 May 25. PMID: 18504260.
- 61 Winter CD, Pringle AK, Clough GF, Church MK. Raised parenchymal interleukin-6 levels correlate with improved outcome after traumatic brain

- injury. *Brain*. 2004 Feb;127(Pt 2):315-20. doi: 10.1093/brain/awh039. Epub 2003 Nov 25. PMID: 14645145.
- 62 Hensler T, Sauerland S, Riess P, Hess S, Helling HJ, Andermahr J, Bouillon B, Neugebauer EA. The effect of additional brain injury on systemic interleukin (IL)-10 and IL-13 levels in trauma patients. *Inflamm Res*. 2000 Oct;49(10):524-8. doi: 10.1007/s000110050626. PMID: 11089904.
- 63 Häusl AS, Balsevich G, Gassen NC, Schmidt MV. Focus on FKBP51: A molecular link between stress and metabolic disorders. *Mol Metab*. 2019 Nov;29:170-181. doi: 10.1016/j.molmet.2019.09.003. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31668388; PMCID: PMC6812026.
- 64 A. Hyder, C. A. Wunderlich, P. Puvanachandra, G. Gururaj, and O. Kobisingye, "The impact of traumatic brain injuries," *NeuroRehabilitation*, vol. 22, no. 5, pp. 341–353, 2007.
- 65 J. P. Sheppard, T. Nguyen, Y. Alkhalid, J. S. Beckett, N. Salamon, and I. Yang, "Risk of brain tumor induction from pediatric head CT procedures: a systematic literature review," *Brain Tumor Research and Treatment*, vol. 6, no. 1, pp. 1–7, 2018.
- 66 A. Rovlias and S. Kotsou, "The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury," *Neurosurgery*, vol. 46, no. 2, pp. 335–342, 2000, discussion 342-333.
- 67 J. Shi, B. Dong, Y. Mao et al., "Review. Traumatic brain injury and hyperglycemia, a potentially modifiable risk factor," *Oncotarget*, vol. 7, no. 43, pp. 71052–71061, 2016.

- 68 M. Maegele, H. Schöchl, T. Menovsky et al., “Coagulopathy and haemorrhagic progression in traumatic brain injury: advances in mechanisms, diagnosis, and management,” *The Lancet Neurology*, vol. 16, no. 8, pp. 630–647, 2017.
- 69 J. R. Marin, M. D. Weaver, D. M. Yealy, and R. C. Mannix, “Trends in visits for traumatic brain injury to emergency departments in the United States,” *Journal of the American Medical Association*, vol. 311, no. 18, pp. 1917–1919, 2014.
- 70 J. Mitchell and S. Parangi, “The thyroid incidentaloma: an increasingly frequent consequence of radiologic imaging,” *Seminars in Ultrasound, CT, and MR*, vol. 26, no. 1, pp. 37–46, 2005.
- 71 S. E. Harnan, A. Pickering, A. Pandor, and S. W. Goodacre, “Clinical decision rules for adults with minor head injury: a systematic review,” *The Journal of Trauma*, vol. 71, no. 1, pp. 245–251, 2011.
- 72 A. L. Sharp, G. Nagaraj, E. J. Rippberger et al., “Computed tomography use for adults with head injury: describing likely avoidable emergency department imaging based on the Canadian CT Head Rule,” *Academic Emergency Medicine*, vol. 24, no. 1, pp. 22–30, 2017.
- 73 J. J. Bazarian, P. Biberthaler, R. D. Welch et al., “Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study,” *The Lancet Neurology*, vol. 17, no. 9, pp. 782–789, 2018.
- 74 T. Ingebrigtsen and B. Romner, “Serial S-100 protein serum measurements related to early magnetic resonance imaging after minor head injury,” *Journal of Neurosurgery*, vol. 85, no. 5, pp. 945–948, 1996.

- 75 O. Calcagnile, A. Anell, and J. Undén, “The addition of S100B to guidelines for management of mild head injury is potentially cost saving,” *BMC Neurology*, vol. 16, no. 1, p. 200, 2016.
- 76 T. Ingebrigtsen, B. Romner, P. Kongstad, and B. Langbakk, “Increased serum concentrations of protein S-100 after minor head injury: a biochemical serum marker with prognostic value?,” *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, vol. 59, no. 1, pp. 103-104, 1995.
- 77 T. Ingebrigtsen, B. Romner, S. Marup-Jensen et al., “The clinical value of serum S-100 protein measurements in minor head injury: a Scandinavian multicentre study,” *Brain Injury*, vol. 14, no. 12, pp. 1047–1055, 2000.
- 78 J. Undén and B. Romner, “A new objective method for CT triage after minor head injury—serum S100B,” *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, vol. 69, no. 1, pp. 13–17, 2009.
- 79 C. Weissman, “The metabolic response to stress: an overview and update,” *Anesthesiology*, vol. 73, no. 2, pp. 308–327, 1990.
- 80 T. Jacome and D. Tatum, “Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) score independently predicts poor outcome in isolated traumatic brain injury,” *Neurocritical Care*, vol. 28, no. 1, pp. 110–116, 2018.
- 81 S. L. Chong, S. Harjanto, D. Testoni et al., “Early hyperglycemia in pediatric traumatic brain injury predicts for mortality, prolonged duration of mechanical ventilation, and intensive care stay,” *International Journal of Endocrinology*, vol. 2015, Article ID 719476, 8 pages, 2015.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- 1) Sotiropoulos A, Alexiou GA, Voulgaris S. Letter to the Editor Regarding "Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) Outperforms S100 Calcium-Binding Protein B (S100B) and Ubiquitin C-Terminal Hydrolase L1 (UCH-L1) as Predictor for Positive Computed Tomography of the Head in Trauma Subjects". *World Neurosurg.* 2019 Nov;131:294. doi: 10.1016/j.wneu.2019.06.237. PMID: 31658562.
- 2) Siempis T, Georgalis PA, Lianos G, Kafritsas G, Metaxas D, Alexiou ES, Zika J, Sotiropoulos A, Alexiou GA, Voulgaris S. Blood Biomarkers for Prediction of Positive CT Findings in Mild Traumatic Brain Injury in Paediatric Population. *J Integr Neurosci.* 2023 Jul 7;22(4):91. doi: 10.31083/j.jin2204091. PMID: 37519178.
- 3) Alexiou GA, Tzima A, Lianos GD, Lampros M, Sotiropoulos A, Rizos D, Ygropoulou O, Zika J, Alexiou ES, Voulgaris S. Neutrophil to lymphocyte ratio in the prediction of coagulopathy in traumatic brain injury. *Biomark Med.* 2022 Feb;16(3):163-168. doi: 10.2217/bmm-2021-0582. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35081739.
- 4) Alexiou GA, Lianos GD, Tzima A, Sotiropoulos A, Nasios A, Metaxas D, Zigouris A, Rn JZ, Mitsis M, Voulgaris S. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictive biomarker for computed tomography scan use in mild traumatic brain injury. *Biomark Med.* 2020 Aug;14(12):1085-1090. doi: 10.2217/bmm-2020-0150. PMID: 32969245.
- 5) Alexiou GA, Lianos GD, Sotiropoulos A, Voulgaris S. Novel biomarkers may aid the decision for CT scan in emergency settings in mild head trauma. *Biomark Med.* 2019 Sep;13(13):1055-1057. doi: 10.2217/bmm-2019-0277. Epub 2019 Aug 30. PMID: 31468996

6) Alexiou GA, Sotiropoulos A, Lianos GD, Zigouris A, Metaxas D, Nasios A, Michos E, Mitsis M, Pachatouridis D, Voulgaris S. Blood Glucose Levels May Aid the Decision for CT Scan in Minor Head Trauma. *Dis Markers*. 2019 Apr 9;2019:1065254. doi: 10.1155/2019/1065254. PMID: 31093304; PMCID: PMC6481103.