

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΚΙΡΚΑΔΙΩΝ ΡΥΘΜΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΚΑΚΩΣΕΙΣ**

ΕΛΕΝΗ ΔΑΝΕΒΑ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ ΤΕ, MSc

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2021

**ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΚΙΡΚΑΔΙΩΝ ΡΥΘΜΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΚΑΚΩΣΕΙΣ**

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΚΙΡΚΑΔΙΩΝ ΡΥΘΜΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΚΑΚΩΣΕΙΣ**

ΕΛΕΝΗ ΔΑΝΕΒΑ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ ΤΕ, MSc

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2021

ΜΕΛΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

1. ΜΥΡΙΑΝΘΕΥΣ ΠΑΥΛΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)
2. ΦΙΛΑΝΤΙΣΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ (ΜΕΛΟΣ)
3. ΚΑΚΛΑΜΑΝΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ (ΜΕΛΟΣ)

ΜΕΛΗ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

1. ΜΥΡΙΑΝΘΕΥΣ ΠΑΥΛΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
2. ΦΙΛΑΝΤΙΣΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
3. ΚΑΚΛΑΜΑΝΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
4. ΑΛΕΒΙΖΟΠΟΥΛΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
5. ΘΕΟΔΟΣΟΠΟΥΛΟΥ ΕΛΕΝΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
6. ΜΑΡΙΟΛΗΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
7. ΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Copy right 2018 ΕΛΕΝΗ ΔΑΝΕΒΑ για την Ελληνική γλώσσα σε όλο τον κόσμο. Η πνευματική ιδιοκτησία αποκτάται χωρίς καμία διατύπωση και χωρίς την ανάγκη ρήτρας απαγορευτικής των προσβολών της. Επισημαίνεται πάντως ότι κατά το Ν. 2387/20 (όπως έχει τροποποιηθεί από το Ν. 100/1975 και ισχύει σήμερα) και κατά τη Διεθνή Σύμβαση της Βέρνης (όπως έχει κυρωθεί με το Ν. 100/1975) απαγορεύεται η αναδημοσίευση, η αποθήκευση σε οποιοδήποτε σύστημα διάσωσης και γενικά η αναπαραγωγή του παρόντος έργου, με οποιοδήποτε σύστημα διάσωσης και γενικά η αναπαραγωγή του παρόντος έργου, με οποιοδήποτε τρόπο ή μορφή τμηματικά ή περιληπτικά, στο πρωτότυπο ή σε μετάφραση ή άλλη διασκευή, χωρίς γραπτή άδεια του συγγραφέα.

Η έγκριση διδακτορικής διατριβής από το τμήμα Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Αθηνών δε σημαίνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα.

(Σχετικές οι διατάξεις του άρθρου 50 του νόμου 1268/82 σε συνδυασμό με τις διατάξεις του οργανισμού του Πανεπιστημίου Αθηνών, άρθρο 202, παρ. 2 του νόμου 5343/32)

Αφιερωμένο

Σε όλους αυτούς που στέκονται

Δίπλα μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Κατά τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας εργασίας έλαβα πολύτιμη βοήθεια από ορισμένους ανθρώπους στους οποίους θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου.

- Τον καθηγητή κ Μυριανθέα Παύλο και επιβλέποντα αυτής της διδακτορικής διατριβής για την πολύτιμη καθοδήγηση και συμπαράσταση του κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης.
- Τον καθηγητή κ Φιλντίση Γεώργιο για τις εποικοδομητικές του συμβουλές.
- Τον καθηγητή κ Κακλαμάνο Ιωάννη για την ενθάρρυνση που μου προσέφερε.
- Τους συμμετέχοντες στη μελέτη καθώς και τις οικογένειες τους για τη συνεργασία τους και την προθυμία να βοηθήσουν στην εκπόνηση της παρούσας παρά την αγωνία που είχαν για την πορεία της υγείας τους.
- Το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό της Νευροχειρουργικής κλινικής του ΓΝΑ ΚΑΤ για την πολύτιμη βοήθεια.
- Την οικογένεια μου για τη συμπαράσταση που μου προσέφεραν καθώς και την υπομονή τους όλο αυτό το χρονικό διάστημα.

Περιεχόμενα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	10
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	11
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	12
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	13
Κεφάλαιο 1 Κιρκάδιοι Ρυθμοί	14
1.1 Εισαγωγή.....	14
1.2 Διαταραχές ύπνου και αλλαγές στον εγκέφαλο.....	15
1.3 Κιρκάδιοι ή κιρκαδικοί ρυθμοί	17
1.4 Βιολογικό ρολόι και κύκλος κυττάρων	20
1.5 Βιολογικό ρολόι και κιρκαδικοί ρυθμοί στον άνθρωπο	21
1.6 Κιρκάδιοι ρυθμοί και έκκριση Μελατονίνης.....	25
1.7 Εκτίμηση κιρκάδιας ρυθμικότητας.....	28
1.8 Η σημασία των κιρκάδιων ρυθμών	31
Κεφάλαιο 2 Κρανιοεγκεφαλικές Κακώσεις (ΚΕΚ)	33
2.1 Εισαγωγή.....	33
2.2 Ορισμός ΚΕΚ.....	34
2.3 Κριτήρια ταξινόμησης ΚΕΚ	35
2.4 Ταξινόμηση ΚΕΚ ανάλογα με τον τύπο τραύματος	39
2.5 Αντιμετώπιση των ΚΕΚ.....	40
2.6 Μακροχρόνιες επιπτώσεις ΚΕΚ	41
Κεφάλαιο 3 Ανασκόπηση Βιβλιογραφίας	44
3.1 Εισαγωγή.....	44
3.2 Κρανιοεγκεφαλικές Κακώσεις και Κιρκάδιοι Ρυθμοί	44
3.3 Κορτιζόλη και κιρκάδιοι ρυθμοί	47
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	50

Προϋπάρχουσα Γνώση και Εμπειρία	52
Σκοπός.....	53
Πληθυσμός – Ασθενείς	53
Μεθοδολογία	54
Στατιστική ανάλυση	57
Αποτελέσματα.....	59
Συζήτηση	91
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	98
SUMMARY	100
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	102
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	127

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι ΚΕΚ αποτελούν μια σοβαρή και απειλητική για τη ζωή κατάσταση και ακόμη και επί ήπιας ΚΕΚ, οι ασθενείς χρήζουν συνεχούς παρακολούθησης για τον εντοπισμό τυχόν επιπλοκών στην γενικότερη κατάσταση της υγείας τους και της ποιότητας ζωής τους.

Ως νοσηλεύτρια νευροχειρουργικής κλινικής και συνεχούς ενασχόλησης με ασθενείς με ΚΕΚ διαφορετικής βαρύτητας, παρατήρησα συνεχείς υπνικές διαταραχές στην πλειοψηφία των ασθενών. Προκειμένου να βελτιωθεί η παροχή φροντίδας στους εν λόγω ασθενείς και μετά από εντατική βιβλιογραφική έρευνα επιλέχθηκε το συγκεκριμένο θέμα, έτσι ώστε να διερευνηθεί το κατά πόσο η ΚΕΚ σχετίζεται με τις μεταβολές των δεικτών που ενδεχομένως επηρεάζουν τους κirkάδιους ρυθμούς.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Συντομογραφία	Επεξήγηση
AHI	Δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
CDC	Centers for Disease Control and Prevention Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων
CT	Αξονική τομογραφία
GCS	Glasgow Coma Scale Κλίμακα Γλασκώβης
ICD-10	Κώδικες Διεθνούς Ταξινόμησης Νοσημάτων
ΗΕΓ	Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
ΚΕΚ	Κρανιοεγκεφαλική Κάκωση
ΜΕΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος κίρκαδικός είναι κυριολεκτικός στην περιγραφή των ρυθμών που συμβαίνουν με μια περίοδο περίπου (Circa) την ημέρα (Diem). Πιστεύεται ότι οι κίρκαδικοί ρυθμοί έχουν εξελιχθεί κατά την εξέλιξη της ζωής, όμως ο πρωταρχικός στόχος παραμένει να διατηρηθεί ένας συγχρονισμός μεταξύ των μοριακών, φυσιολογικών και συμπεριφορικών διεργασιών και του εξωτερικού περιβάλλοντος.

Η Κρανιοεγκεφαλική Κάκωση (ΚΕΚ) προκαλεί σημαντική μακροχρόνια αναπηρία και θνησιμότητα, δημιουργώντας ένα σημαντικό οικονομικό βάρος για την κοινωνία. Έρευνες έχουν δείξει ότι η ΚΕΚ είναι ένα ετερογενές πρόβλημα δημόσιας υγείας, εξαιτίας ποικίλων παραγόντων καθορισμού τραυματισμών και διαφορετικών τρόπων προσδιορισμού της, καθώς δεν υπάρχει χρυσό πρότυπο για τη διάγνωση της κατάστασης. Στην οξεία φάση, τα άτομα με ΚΕΚ έχουν μεγαλύτερη αναπηρία για μεγαλύτερη διάρκεια σε σύγκριση με άτομα με ήπια ΚΕΚ. Μακροπρόθεσμα, υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι η ΚΕΚ οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονίας και χρόνιας τραυματικής εγκεφαλοπάθειας.

Ανεξαρτήτου όμως βαρύτητας και λόγω του ότι οι ήπιες ΚΕΚ είναι οι συχνότερες υπάρχει έλλειψη επαρκών στοιχείων στη σχετική βιβλιογραφία για το κατά πόσο επηρεάζουν την εν γένει ζωή των ασθενών, ιδιαίτερα επί απότομης μεταβολής των κίρκαδίων ρυθμών. Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι ενδογενείς κίρκαδιοι ρυθμοί προσαρμόζονται στους εξωγενείς παράγοντες του τοπικού περιβάλλοντος, η οποιαδήποτε ενδεχόμενη μεταβολή τους λόγω ΚΕΚ χρήζει διερεύνησης. Ο λιγότερο μελετημένος δείκτης μεταβολής κίρκαδίων ρυθμών λόγω ΚΕΚ είναι η κορτιζόλη, με τα διαθέσιμα δεδομένα να υποδηλώνουν μια σημαντική συμβολή της στη σχέση κίρκαδίων ρυθμών και ΚΕΚ.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1

Κιρκάδιοι Ρυθμοί

1.1 Εισαγωγή

Μια νύχτα με ικανοποιητικό ύπνο είναι πολύ σημαντική για μια υγιή ζωή. Πολλοί άνθρωποι κατά πάσα πιθανότητα το συνειδητοποιούν μόνο μετά από μια νύχτα κακού ύπνου, καθώς αισθάνονται σωματικά, διανοητικά και συναισθηματικά εξουθενωμένοι. Ωστόσο, τα προβλήματα ύπνου στις μέρες μας εμφανίζονται με μεγάλη συχνότητα, ειδικά στον ηλικιωμένο πληθυσμό. Σε ηλικιωμένα άτομα, περίπου το 80% παρουσιάζουν παράπονα για προβλήματα ύπνου (Foley et al., 1995). Συγκεκριμένα, οι ηλικιωμένοι αναφέρουν προβλήματα ύπνου, πρώιμη αφύπνιση, χαμηλή ποιότητα ύπνου, ύπνο κατά τη διάρκεια της ημέρας, και μη επαρκή ύπνο κατά τη διάρκεια της νύχτας (Espiritu, 2008).

Αυτά τα προβλήματα ύπνου μπορεί εν μέρει να προκύψουν λόγω της μειωμένης σωματικής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια της ημέρας, μικρότερη έκθεση στο φως, αλλά και σωματικά και ψυχικά προβλήματα, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο διαβήτης και η κατάθλιψη. Πολλά, αν όχι τα περισσότερα, από τα χρόνια προβλήματα σωματικής και ψυχικής υγείας αποτελούν καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου για διαταραχές ύπνου (Van Someren & Riemersma-Van Der Lek, 2007). Εστιάζοντας στις διαταραχές ύπνου στους ηλικιωμένους, οι δύο συγκεκριμένες διαταραχές του ύπνου με συχνότερη εμφάνιση είναι η αϋπνία και η υπνική άπνοια ή άπνοια ύπνου. Πάνω από το 10% του ενήλικου πληθυσμού σε παγκόσμιο επίπεδο πάσχει από παθολογική αϋπνία.

Η αϋπνία είναι μια διαταραχή του ύπνου που χαρακτηρίζεται από προβλήματα έναρξης ή παραμονής σε κατάσταση ύπνου. Η δυσλειτουργία του οργανισμού κατά τη διάρκεια της ημέρας, συνήθως λόγω κόπωσης, είναι άλλο ένα κύριο χαρακτηριστικό της υπνικής άπνοιας (Hoevenaar-Blom,

Spijkerman, Kromhout, van den Berg, & Verschuren, 2011) και χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα αναπνευστικά συμβάντα (άπνοιες και υπόπνοιες) κατά τη διάρκεια του ύπνου. Ως αποτέλεσμα, ο πάσχων οδηγείται σε κατακερματισμό του ύπνου, διαλείποντα επεισόδια με αποκορεσμό οξυγόνου, αφυπνίσεις και ημερήσια κόπωση. Πάνω από το 10% του ενήλικου πληθυσμού (30-70 ετών) έχουν δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας (AHI) ≥ 15 , υποδεικνύοντας υπνική άπνοια, αλλά ο επιπολασμός αυξάνεται έως περίπου 20% σε ενήλικες ηλικίας 60-70 ετών (Nebes, Buysse, Halligan, Houck, & Monk, 2009). Τόσο η αϋπνία όσο και η άπνοια ύπνου σχετίζονται άμεσα με τη σωματική και ψυχική υγεία και παθολογικές καταστάσεις όπως καρδιαγγειακές παθήσεις, νοητική έκπτωση και θνητότητα (Paudel et al., 2011). Τέλος, η κούραση λόγω των διαταραχών ύπνου μπορεί να επηρεάσει την κοινωνική και επαγγελματική ζωή του πάσχοντα.

1.2 Διαταραχές ύπνου και αλλαγές στον εγκέφαλο

Οι αλλαγές στη διαδικασία του ύπνου που αλλάζουν με τη γήρανση του ατόμου, εξελίσσονται παράλληλα με τις αλλαγές στον ανθρώπινο εγκέφαλο του ηλικιωμένου πληθυσμού. Οι πλέον τυπικές αλλαγές που παρατηρούνται στους ηλικιωμένους είναι κυρίως η απώλεια εγκεφαλικού ιστού (εγκεφαλική ατροφία), οι εγκεφαλικές αγγειακές βλάβες και η μειωμένη συνδεσιμότητα μεταξύ των περιοχών του εγκεφάλου (Van Someren & Riemersma-Van Der Lek, 2007).

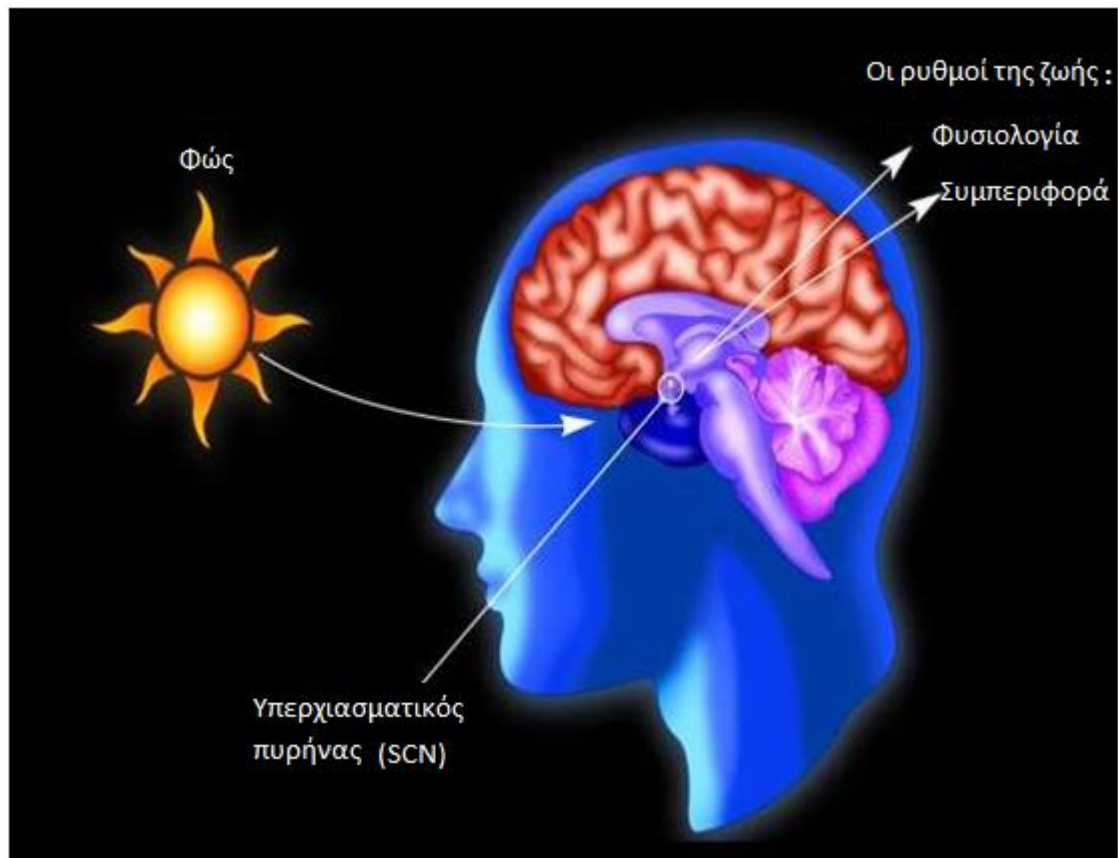
Μια καλή νύχτα ύπνου είναι σημαντική για έναν υγιή και λειτουργικό εγκέφαλο. Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί μέσω των οποίων ο κακός ύπνος μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τον εγκέφαλο. Κατ' αρχάς, κατά τη διάρκεια του ύπνου, τα νευροτοξικά απόβλητα απομακρύνονται από τον ενδιάμεσο χώρο του εγκεφάλου (Vetter, Fischer, Matera, & Roenneberg, 2015). Η χρόνια δυσλειτουργία αυτής της διαδικασίας θα μπορούσε να οδηγήσει σε δομικές αλλαγές του εγκεφάλου.

Κατά δεύτερον, η στέρηση του ύπνου σχετίζεται με την εξασθένηση του νευροενδοκρινικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων συναισθηματικών και

γνωστικών προβλημάτων. Η λειτουργική βλάβη στο νευροενδοκρινικό σύστημα μπορεί να προηγείται μακροπρόθεσμων δομικών και λειτουργικών αλλαγών στον εγκέφαλο. Για παράδειγμα, η στέρηση του ύπνου σχετίζεται με μια μειωμένη ικανότητα να σχηματίζει νέες μνήμες, με μια ανάρμοστη συναισθηματική απόκριση σε αρνητικά αποσπασματικά ερεθίσματα και με μειωμένη ταχύτητα και συγκέντρωση αντίδρασης (Carruccio, D'Elia, Strazzullo, & Miller, 2010). Αυτό είναι εμφανές, για παράδειγμα, από τα πολλά τροχαία ατυχήματα που συμβαίνουν λόγω υπνηλίας. Τέλος, η άπνοια ύπνου προκαλεί διαταραχές στο πρότυπο ύπνου-αφύπνισης, όπως ο κατακερματισμός κατά τη διάρκεια του ύπνου, και σχετίζεται με νευρολογικές παθήσεις όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο (Redeker & Stein, 2006).

Όπως γίνεται αντιληπτό, ο ύπνος είναι σημαντικός για τον εγκέφαλο, αλλά και η αντίστροφη σχέση είναι εξίσου σημαντική, καθώς ένα υγιές μυαλό είναι σημαντικό για έναν καλό ύπνο. Σε ασθένειες που επηρεάζουν τον εγκέφαλο, όπως η νόσος του Αλτσχάιμερ, τα προβλήματα ύπνου εμφανίζονται σε τακτική βάση (Ayas et al., 2003). Επιπλέον, ο εγκέφαλος λειτουργεί ως εσωτερικό ρολόι, ρυθμίζοντας τον 24ωρο ρυθμό του κύκλου ύπνου-αφύπνισης. Ένας σημαντικός ρυθμιστής αυτού του 24ωρου ή κιρκαδικού ρυθμού εντοπίζεται στον υποθάλαμο του εγκεφάλου. Αυτή η δομή ονομάζεται επίσης βιολογικό ρολόι του εγκεφάλου. Ενσωματώνει εσωτερικά και εξωτερικά σήματα (π.χ. φως) για τη δημιουργία σταθερών κιρκαδικών ρυθμών (Meisinger, Heier, Löwel, Schneider, & Döring, 2007).

Πολλές αλλαγές στον εγκέφαλο στους ηλικιωμένους συχνά περνούν απαρατήρητες. Ωστόσο, ακόμη και μικρές αλλαγές στον εγκέφαλο μπορεί να επηρεάσουν την υγεία και τη συμπεριφορά. Μέχρι σήμερα, υπάρχουν μόνο λίγες πληροφορίες σχετικά με το εάν οι αλλαγές στον εγκέφαλο που παρατηρούνται συνήθως σε ένα πληθυσμό σχετίζονται με αλλαγμένα πρότυπα ύπνου (Oosterman, Van Someren, Vogels, Van Harten, & Scherder, 2009).



Εικόνα 1. Εγκεφαλική λειτουργία και συμπεριφορά. Πηγή: <http://enallaktikidrasi.com/2014/01/oi-thaymastoi-viologikoi-kykloi/>

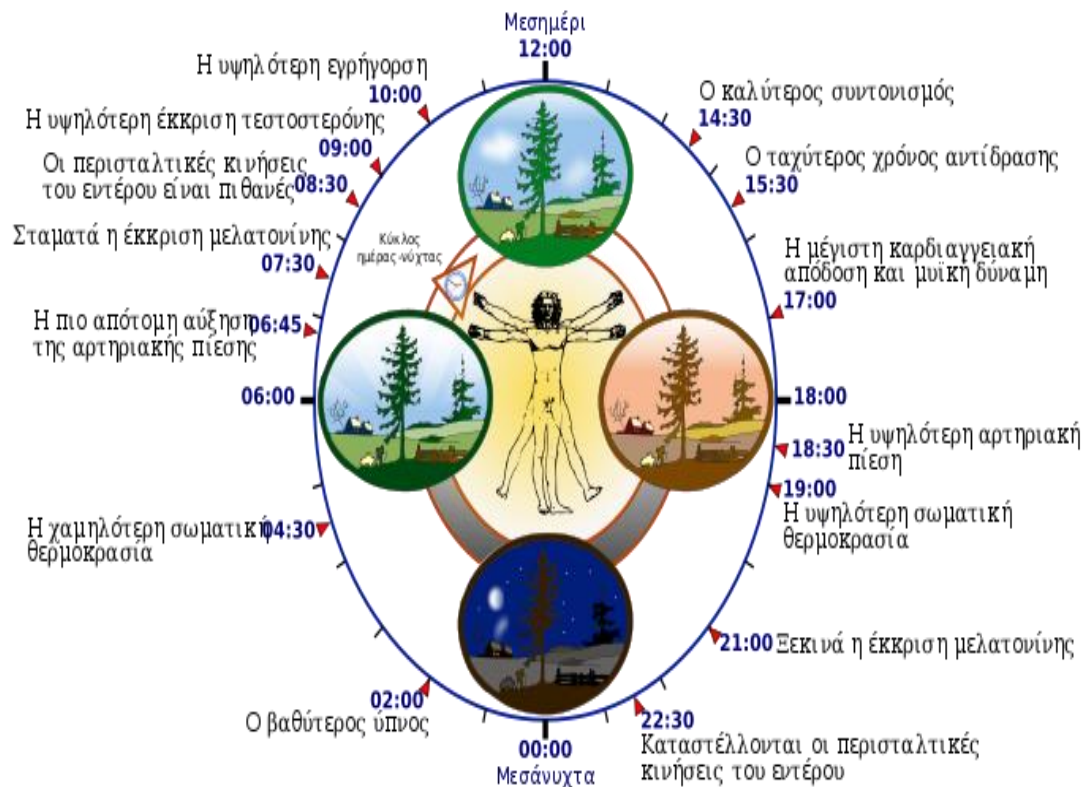
1.3 Κιρκάδιοι ή κιρκαδικοί ρυθμοί

Η ζωή στη Γη έχει εξελιχθεί γύρω από ένα περιβάλλον που αλλάζει διαρκώς. Αυτές οι αλλαγές αποτελούν άμεσες και έμμεσες προκλήσεις για τους οργανισμούς που ανταγωνίζονται για να επιβιώσουν κάτω από τέτοιες συνθήκες. Ενώ ορισμένες από αυτές τις αλλαγές είναι απρόβλεπτες, άλλες εμφανίζονται περιοδικά: ελάχιστα και μέγιστα θερμοκρασίας σε εποχές σε εύκρατες ζώνες, παλιρροϊκός όγκος ύδατος στις παράκτιες περιοχές και, το πιο καθολικό σε ολόκληρο τον πλανήτη, καθημερινές αλλαγές που συμβαίνουν με την ανατολή και τη δύση του ήλιου. Είναι η ακρίβεια με την οποία εμφανίζεται το τελευταίο φαινόμενο, και έχει συμβεί για δισεκατομμύρια χρόνια, που παρέχει στους οργανισμούς την ικανότητα να προβλέπουν τις προκλήσεις που συμπίπτουν με αυτό. Για παράδειγμα, η αυξημένη υγρασία

στις πρώτες πρωινές ώρες είναι κρίσιμη για την εμφάνιση προνυμφών από τα αυγά τους για την αποφυγή της αποξήρανσης. Ομοίως, η απόρριψη και η ροή των παλιρροιών αλλάζουν το περιβάλλον από χερσαία σε υδρόβια σε συγκεκριμένες ώρες της ημέρας. Αυτές και άλλες περιβαλλοντικές διακυμάνσεις που συμπίπτουν με τον καθημερινό κύκλο του φωτός επέβαλαν επιλεκτική πίεση σε όλους τους οργανισμούς για να αναπτύξουν μηχανισμούς, οι οποίοι συλλογικά αναφέρονται ως κirkάδιοι ή κirkαδικοί ρυθμοί, να προβλέπουν και να ανταποκρίνονται στις καθημερινές αλλαγές στο περιβάλλον (Pittendrigh, 1993).

Ο όρος κirkαδικός είναι κυριολεκτικός στην περιγραφή των ρυθμών που συμβαίνουν με μια περίοδο περίπου (Circa) την ημέρα (Diem). Αν και τώρα πιστεύεται ότι οι κirkαδικοί ρυθμοί έχουν εξελιχθεί κατά την εξέλιξη της ζωής, ο πρωταρχικός στόχος παραμένει να διατηρηθεί ένας συγχρονισμός μεταξύ των μοριακών, φυσιολογικών και συμπεριφορικών διεργασιών και του εξωτερικού περιβάλλοντος (Menaker, Moreira, & Tosini, 1997).

Αρκετές βιολογικές διεργασίες συμπίπτουν με φαινόμενα που εμφανίζονται καθημερινά. Ωστόσο, ορισμένα από αυτά συμβαίνουν ως άμεση ανταπόκριση στις περιβαλλοντικές συνθήκες. Ενώ αυτοί οι ημερήσιοι ρυθμοί είναι σημαντικοί, διαφέρουν θεμελιωδώς από τους κirkάδιους ρυθμούς. Πειραματικά, μια ρυθμική διαδικασία μπορεί να οριστεί ως κirkαδική εάν παρουσιάζει 3 ιδιότητες. Πρώτον, ο ρυθμός πρέπει να διατηρείται υπό σταθερές συνθήκες, όπως σταθερό σκοτάδι, και συνεπώς να μπορεί να λειτουργεί ελεύθερα με μια περίοδο περίπου, αλλά όχι ακριβώς, 24 ώρες. Η παραμονή των κirkαδικών ρυθμών υπό σταθερές συνθήκες χρησιμεύει ως απόδειξη ότι ο μηχανισμός που υποκρύπτει τον ρυθμό παράγεται ενδογενώς, σε αντίθεση με την αντίδραση σε απόκριση σε έναν εξωτερικό παράγοντα (Bell-Pedersen et al., 2005; Pittendrigh, 1993).



Εικόνα 2. Οργανικό ρολόι και κirkάδιος ρυθμός. Πηγή: https://el.wikipedia.org/wiki/Κirkάδιος_ρyθμός

Η άμεση σχέση μεταξύ του οργανισμού και του περιβάλλοντος έχει δώσει στον πρώτο ένα περιβάλλον ερεθισμάτων, πολλά από τα οποία συμβαίνουν την ίδια ώρα κάθε μέρα. Όταν ένα τέτοιο ερέθισμα είναι αρκετά ισχυρό για να επιβάλει τη φάση (φ) του ρυθμού του πάνω στον ενδογενή μηχανισμό ενός οργανισμού, δημιουργώντας έτσι μια σταθερή σχέση φάσης (Ψ) μεταξύ των δύο, το ερέθισμα μπορεί να αναφέρεται ως "zeitgeber" δωρητής χρόνου. Διάφορες περιβαλλοντικές ενδείξεις έχουν δείξει ότι επηρεάζουν τους κirkαδικούς ρυθμούς, συμπεριλαμβανομένου του φωτός, της θερμοκρασίας και της διαθεσιμότητας τροφής, με το φως να είναι το πιο αποτελεσματικό. Η διαδικασία δημιουργίας σταθερής σχέσης φάσης μεταξύ δωρητή χρόνου και ενδογενούς ρολογιού αναφέρεται ως «παράσυρση» και είναι η δεύτερη επίσημη ιδιότητα των κirkαδικών ρυθμών. Αν και η περίοδος των τεχνητών δωρητών χρόνου είναι συνήθως σταθερή (12:12 κύκλος φως: σκοτάδι, για παράδειγμα), η μεταβλητότητα που παρατηρείται σε κάθε

οργανισμό, επειδή σπάνια είναι ακριβώς 24 ώρες, παρέχει ένα προσαρμοστικό πλεονέκτημα καθ' όλη τη διάρκεια του έτους (Pittendrigh, 1981).

Το τρίτο χαρακτηριστικό που παρουσιάζουν οι κίρκαδικοί ρυθμοί είναι ότι παραμένουν σταθεροί, σε σχέση με το μήκος της περιόδου, σε ένα ευρύ φάσμα φυσιολογικών αποδεκτών θερμοκρασιών. Οι περισσότερες βιοχημικές διεργασίες εξαρτώνται από τις θερμοδυναμικές ιδιότητες, έτσι ώστε οι αυξήσεις στις αντιδράσεις επιταχύνσεως της θερμοκρασίας ενώ οι μειώσεις έχουν την αντίστροφη επίδραση. Μαθηματικά, ο συντελεστής θερμοκρασίας μιας χημικής / βιοχημικής αντίδρασης που βασίζεται στην ταχύτητα αντίδρασης μετά από μια αλλαγή θερμοκρασίας 10 °C ορίζεται ως τιμή Q10. Ενώ οι περισσότερες βιολογικές διεργασίες παρουσιάζουν Q10 από 2,0 έως 3,0, οι κίρκαδικοί ρυθμοί εκφράζουν τιμές Q10 μεταξύ 0,6 και 1,2 (Reyes, Pendergast, & Yamazaki, 2008).

Φυσικά αυτή η θέση έχει τα όριά της: το μήκος της περιόδου παραμένει ως επί το πλείστον αμετάβλητο κάτω από ένα εύρος σταθερά διατηρούμενων θερμοκρασιών, αλλά το εύρος και η φάση μπορεί να επηρεαστούν. Επιπλέον, η ίδια η θερμοκρασία επώασης πρέπει να είναι φυσιολογικά ανεκτή για το παρασκεύασμα ή τον οργανισμό για να επιβιώσει. Παρόλο που είναι ελάχιστα κατανοητό για τον μηχανισμό αντιστάθμισης θερμοκρασίας, προσφέρεται σε μια ευρεία ποικιλία μαθηματικών παραδειγμάτων προσομοίωσης σε διάφορα φυτικά και ζωικά συστήματα (Jolma, Laerum, Lillo, & Ruoff, 2010).

1.4 Βιολογικό ρολόι και κύκλος κυττάρων

Η ιδέα ότι το κίρκαδιο ρολόι μπορεί να επηρεάσει τον συγχρονισμό του κυτταρικού κύκλου προτάθηκε αρχικά από τον Franz Halberg (Halberg, Zander, Houghlum, & Mühlemann, 1954). Ωστόσο, μέχρι να διευκρινιστεί ο μοριακός μηχανισμός του ρολογιού, θα μπορούσαν να αντληθούν τυχόν άμεσες συσχετίσεις με συγκεκριμένο μηχανισμό. Κάποιες μελέτες έχουν δείξει ότι σε πολλούς οργανισμούς ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων περιορίζεται σε μια συγκεκριμένη ώρα της ημέρας από το κίρκαδιο ρολόι, μια διαδικασία

που είναι γνωστή ως "gating". Τα πρώιμα πειράματα με τη χρήση μικροσκοπικής παρατήρησης της άλγης "*Euglena gracilis*" αποκάλυψαν ότι όχι μόνο η αύξηση του πληθυσμού παρουσίασε συγκεκριμένο ρυθμό, που παρατηρήθηκε μόνο κατά τη νύχτα, αλλά επίσης ήταν υπό κιρκαδικό έλεγχο (Bolige, Hagiwara, Zhang, & Goto, 2005).

Παρόμοια φαινόμενα "gating" έχουν επίσης περιγραφεί στα κυανοβακτήρια (Goto & Johnson, 1995), όπου η διασταύρωση της κυτταρικής διαίρεσης, έτσι ώστε να μην εμφανίζεται νωρίς τη νύχτα, συνεχίζεται σε συνεχές φως. Αυτός ο ρυθμός εξακολουθεί να παρατηρείται σε είδη των οποίων ο χρόνος διπλασιασμού είναι μικρότερος από μία ώρα, γεγονός που υποδηλώνει ότι το κιρκάδιο ρολόι μπορεί να ρυθμίσει τον κυτταρικό κύκλο (Mori, Binder, & Johnson, 1996).

Σχετικά με το ψάρι-ζέβρα έχει αποδειχθεί ότι η εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου ρυθμίζεται από το φως μέσω του κιρκαδίου ρολογιού. Χρησιμοποιώντας τεχνικές ενσωμάτωσης BrdU αποδείχθηκε ότι η φάση S εντός των προνυμφών του συγκεκριμένου είδους ήταν υπό έλεγχο του κιρκαδίου ρυθμού (Dekens et al., 2003).

1.5 Βιολογικό ρολόι και κιρκαδικοί ρυθμοί στον άνθρωπο

Όλα τα κύτταρα στο ανθρώπινο σώμα είναι σε θέση να παράγουν κιρκαδικούς ρυθμούς και η γενετική ποικιλία είναι εν μέρει υπεύθυνη για τις ατομικές διαφορές αυτών των εσωτερικών βιολογικών ρολογιών (Jones et al., 2007). Τα κιρκαδικά ρολόγια ελέγχουν μια ευρεία ποικιλία ρυθμών, από τη βιοσυνθετική έως και τη συμπεριφορική διαδικασία, και σύμφωνα η γενετική μεταβλητότητα αντιπροσωπεύει περίπου το 54% της συνολικής διακύμανσης στην προτίμησή μας να είμαστε ενεργοί νωρίς ή αργά την ημέρα (Hur, Bouchard, & Lykken, 1998).

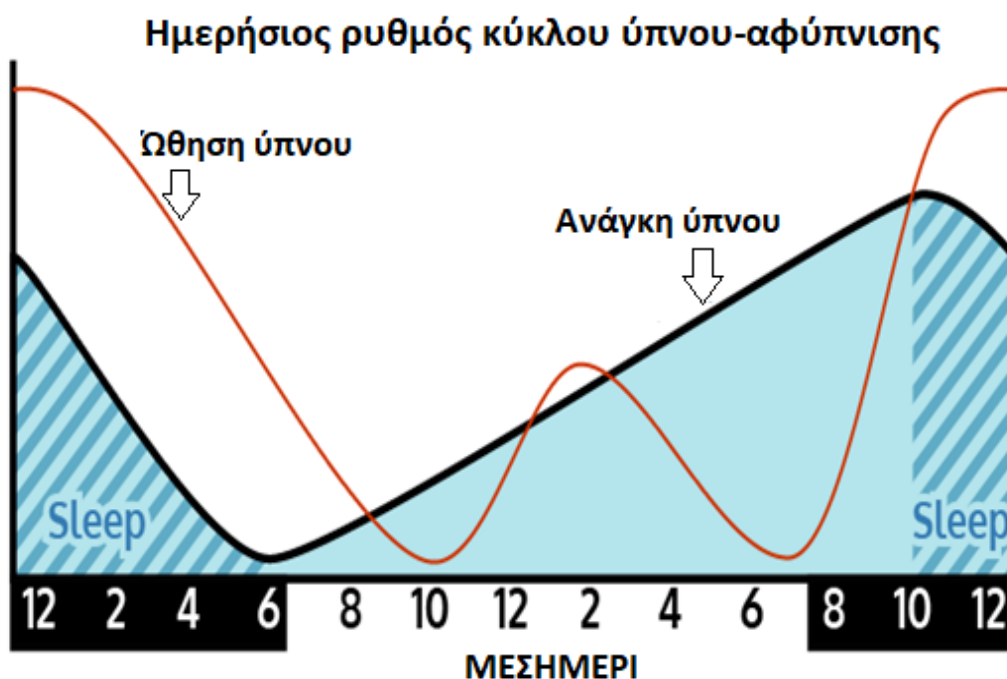
Οι μεμονωμένες διαφορές στην προτίμηση του κιρκαδικού φάσματος αναφέρονται ως «χρονότυπος»: η ατομική προτίμηση να είναι ενεργός ο οργανισμός νωρίς ή αργά την ημέρα (Mongrain, Carrier, & Dumont, 2006).

Πρωινοί τύποι είναι εκείνοι οι άνθρωποι που ξυπνούν νωρίς και είναι πιο σε εγρήγορση στο πρώτο τμήμα της ημέρας, ενώ οι βραδινοί τύποι ή "κουκουβάγιες" είναι εκείνοι που προτιμούν να είναι σε εγρήγορση αργά το βράδυ και προτιμούν να πάνε για ύπνο πολύ αργά το βράδυ ή νωρίς το πρωί. Παράλληλα, υπάρχουν και οι ενδιάμεσοι τύποι, οι οποίοι παρουσιάζουν ενδιάμεση συμπεριφορά. Σε αρκετές μελέτες, η κιρκαδική φάση έχει βρεθεί ότι συμβαίνει περίπου 2 ώρες νωρίτερα στους πρώτους σε σύγκριση με τους τελευταίους τύπους. Άτομα που παρουσιάζουν ακραίες συμπεριφορές πρωινών ή βραδινών τύπων μπορεί να δυσκολεύονται να συμμετάσχουν δραστηριότητες σε εργασία, σχολείο και άλλες κοινωνικές δραστηριότητες (Kerkhof & Van Dongen, 1996).

Μελέτες υποδεικνύουν μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του ανθρώπινου χρονοτύπου και της έκθεσης στο φως της ημέρας, ενώ η πρωινή έκθεση στο φως της ημέρας έχει βρεθεί ότι προάγει τον χρονοτύπο (Emens et al., 2009). Μια μελέτη έχει δείξει ότι ο χρονοτύπος προχωρά προοδευτικά περισσότερο από μία ώρα όταν οι άνθρωποι περνούν έως και 2 ώρες σε εξωτερικούς χώρους ανά ημέρα και ότι σε περιπτώσεις περισσότερο από 2 ώρες φυσικής έκθεσης στον φωτισμό, ο χρονοτύπος αλλάζει ελάχιστα (Roenneberg & Merrow, 2007).

Ο κύκλος ύπνου-αφύπνισης ενός ατόμου καθορίζεται από διάφορους παράγοντες, εκτός από την προαναφερθείσα διαδικασία. Από τη μια πλευρά, μια ομοιοστατική διαδικασία περιλαμβάνει μια αυξανόμενη κίνηση ύπνου που συσσωρεύεται κατά τη διάρκεια του αφύπνισης και κορυφώνεται στον ύπνο (D.-J. Dijk & Lockley, 2002). Από την άλλη πλευρά, οι εξωτερικοί παράγοντες, όπως τα χρονοδιαγράμματα εργασίας και οι κοινωνικοί παράγοντες, επηρεάζουν τις αποφάσεις για το πότε πρέπει να πάει κάποιος για ύπνο και να ξυπνήσει. Τα κανονικά χρονοδιαγράμματα εργασίας απαιτούν πρώιμους χρόνους αφύπνισης κατά τη διάρκεια της εβδομάδας εργασίας, το οποίο είναι το πλέον κατάλληλο για πρωινούς χρονότυπους. Οι καθυστερημένοι χρονότυποι αντιμετωπίζουν συχνά τη διαφορά των χρόνων ύπνου και των χρόνων εγρήγορσης (χρονοδιάγραμμα ύπνου) μεταξύ της εβδομάδας εργασίας και των ελεύθερων ημερών. Αυτή η αναντιστοιχία μεταξύ του

βιολογικού ρολογιού και των κοινωνικών ωραρίων του σώματος είναι γνωστή ως «κοινωνικό jetlag» (Wittmann, Dinich, Merrow, & Roenneberg, 2006).



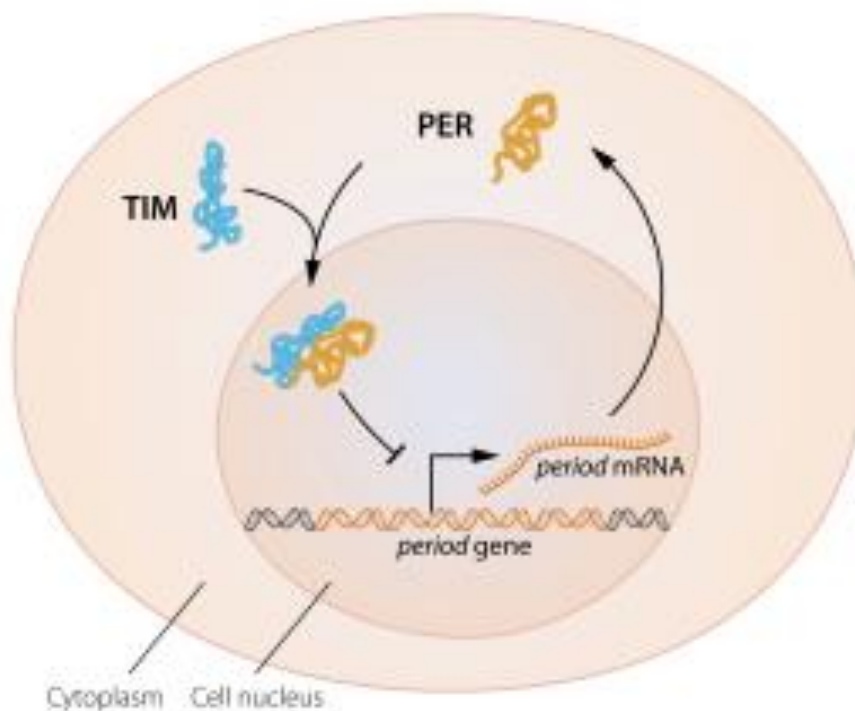
Εικόνα 3. Φυσιολογικός κύκλος ύπνου-αφύπνισης του ανθρώπου. Πηγή: <https://www.thepaleomom.com/the-new-science-of-sleep-wake-cycles/>

Έχουν επίσης αναφερθεί διαφορές στις μορφές ύπνου ανάλογα με το φύλο, με τις γυναίκες να κοιμούνται νωρίτερα και να κοιμούνται περισσότερο από τους άνδρες. Οι άνδρες, κατά μέσον όρο, ξυπνούν αργότερα για το μεγαλύτερο μέρος της ενηλικίωσής τους (Reyner, Horne, & Reyner, 1995). Αυτή η διαφορά φύλου εξαφανίζεται γύρω στην ηλικία των 50 ετών, η οποία συμπίπτει με τη μέση ηλικία κατά την εμμηνόπαυση. Τα άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών ξυπνούν ακόμη πιο νωρίς από τότε που ήταν παιδιά. Αυτές οι συστηματικές αλλαγές του χρονότυπου με την ηλικία μαζί με τις σημαντικές διαφορές φύλου μεταξύ της εφηβείας και της εμμηνόπαυσης μπορεί να υποδηλώνουν ότι ενδοκρινικοί παράγοντες εμπλέκονται στις εξαρτώμενες από την ηλικία αλλαγές του χρονότυπου (Randler et al., 2012).

Το 2017 η επιτροπή απονομής βραβείου Νόμπελ (NobelPrize - Nobel Media AB, 2018) αποφάσισε να απονεμίσει το βραβείο Νόμπελ στην Φυσιολογία ή την Ιατρική στους Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash και Michael W. Young, για τις ανακαλύψεις τους σχετικά με τους μοριακούς μηχανισμούς που ελέγχουν τους κίρκαδικούς ρυθμούς. Με άλλα λόγια, οι τρεις αυτοί επιστήμονες κατάφεραν να μελετήσουν εις βάθος και να αποσαφηνίσουν με λεπτομέρεια τον τρόπο λειτουργίας των κίρκαδων ρυθμών.

Χρησιμοποιώντας μύγες φρούτων ως πρότυπο οργανισμό, απομόνωσαν ένα γονίδιο που ελέγχει τον ημερήσιο βιολογικό ρυθμό. Έδειξαν ότι αυτό το γονίδιο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που συσσωρεύεται στο κύτταρο κατά τη διάρκεια της νύχτας και στη συνέχεια μειώνεται ποσοτικά κατά τη διάρκεια της ημέρας. Στη συνέχεια, εντόπισαν πρόσθετα συστατικά πρωτεΐνης, αποκαλύπτοντας τον μηχανισμό που διέπει το αυτοσυντηρούμενο ρολόι μέσα στο κύτταρο. Αναγνωρίζεται σήμερα ότι τα βιολογικά ρολόγια λειτουργούν με τις ίδιες αρχές σε κύτταρα άλλων πολυκύτταρων οργανισμών, συμπεριλαμβανομένων και των ανθρώπων (NobelPrize - Nobel Media AB, 2018).

Όπως απέδειξαν, επομένως, οι Νομπελίστες του 2017, με εξαιρετική ακρίβεια, το εσωτερικό ρολόι προσαρμόζει τη φυσιολογία του οργανισμού στις δραματικά διαφορετικές φάσεις της ημέρας. Το ρολόι ρυθμίζει τις κρίσιμες λειτουργίες όπως η συμπεριφορά, τα επίπεδα ορμονών, τον ύπνο, την θερμοκρασία του σώματος και τον μεταβολισμό. Η ευημερία κάθε ανθρώπου επηρεάζεται όταν υπάρχει προσωρινή αναντιστοιχία μεταξύ του εξωτερικού περιβάλλοντος και αυτού του εσωτερικού βιολογικού ρολογιού. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι η χρόνια απόκλιση μεταξύ του τρόπου ζωής και του ρυθμού που υπαγορεύει ο εσωτερικός χρονομέτρης του ανθρώπινου σώματος, συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για διάφορες ασθένειες (NobelPrize - Nobel Media AB, 2018).



Εικόνα 4. Απεικόνιση των μοριακών συστατικών του κिरκαδικού ρολογιού (NobelPrize - Nobel Media AB, 2018)

1.6 Κιρκάδιοι ρυθμοί και έκκριση Μελατονίνης

Υπό συγκεκριμένες συνθήκες, η σχέση φάσης μεταξύ του ενδογενούς κिरκαδικού ρυθμού ενδογενούς έκκρισης της μελατονίνης και του κύκλου ύπνου-αφύπνισης είναι τέτοια ώστε κατά την συνήθη ημέρα αφύπνισης 16 ωρών να διατηρούνται σταθερά τα επίπεδα νευροχημικής λειτουργίας. Η εμφάνιση επεισοδίων αφύπνισης στη βιολογική νύχτα (δηλαδή μετά την αύξηση της μελατονίνης το βράδυ) σχετίζεται με έντονες μειώσεις στη νευροχημική λειτουργία, διότι ο κिरκαδικός βηματοδότης δεν αντιτίθεται πλέον στην επιδείνωση της επαγρύπνησης, αλλά στην αντίθετη περίπτωση προάγει τον ύπνο σε αυτή την κिरκάδια φάση (Derk Jan Dijk & Czeisler, 1994). Έτσι, λίγο μετά τον συνήθη χρόνο ύπνου, παρατηρείται μια απότομη αύξηση της υποκειμενικής υπνηλίας και των ηλεκτροφυσιολογικών συσχετισμών της (C

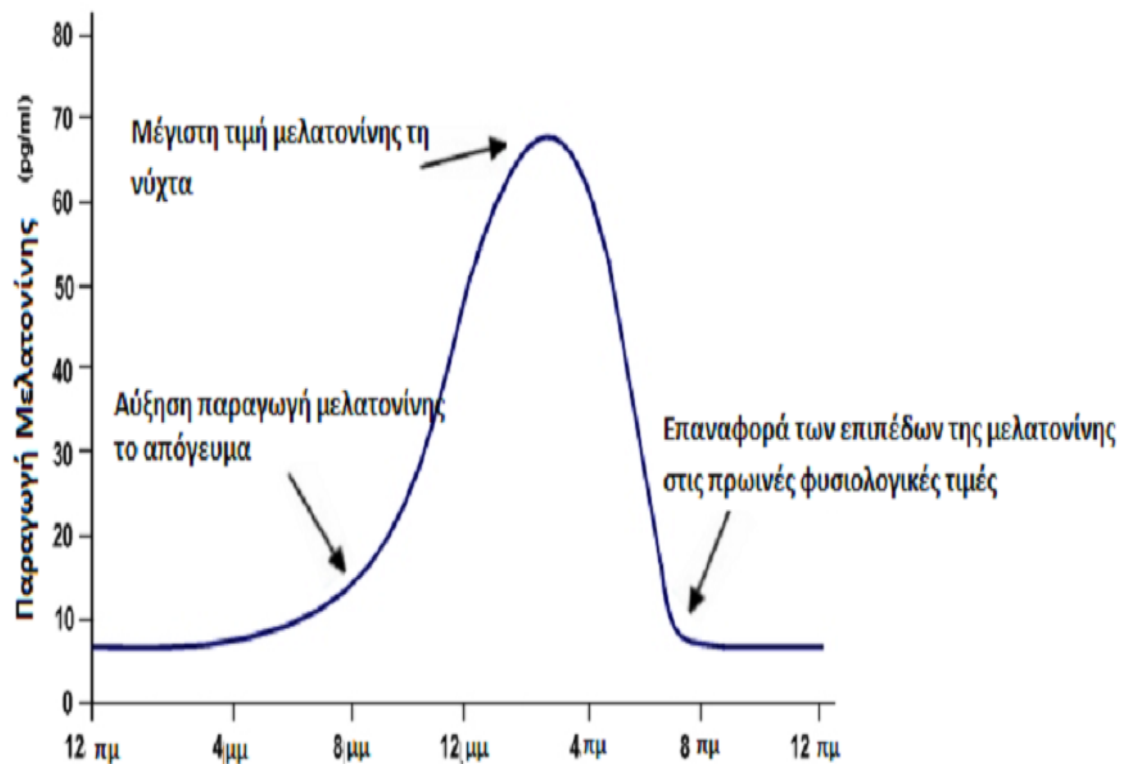
Cajochen, Khalsa, Wyatt, Czeisler, & Dijk, 1999). Αυτό το τελευταίο φαινόμενο έχει αναφερθεί ως «άνοιγμα της πόρτας ύπνου» (Lavie, 1986).

Παράλληλα, ο συνολικός θερμορυθμιστικός «καταρράκτης» (μείωση, δηλαδή, της παραγωγής θερμότητας και αύξηση της απώλειας θερμότητας που οδηγεί σε μείωση της θερμοκρασίας του πυρήνα του σώματος) ξεκινά με την αύξηση των επιπέδων μελατονίνης που εκκρίνονται ενδογενώς το βράδυ (Kräuchi, Cajochen, Werth, & Wirz-Justice, 2000). Η έναρξη έκκρισης της μελατονίνης φαίνεται να είναι το ορμονικό σήμα που συγχρονίζει την αύξηση της ροής του αίματος σε απομακρυσμένες περιοχές του δέρματος και επομένως την απώλεια θερμότητας, ο βαθμός της οποίας είναι ο καλύτερος φυσιολογικός προγνωστικός δείκτης για την ταχεία έναρξη του ύπνου (Kräuchi, Cajochen, Werth, & Wirz-Justice, 1999).

Η συσχέτιση του ύπνου με το ρυθμό της μελατονίνης έχει επιβεβαιωθεί σε τυφλούς στους οποίους ο κιρκαδικός βηματοδότης δεν μεταβάλλεται (Lockley et al., 1997; Nakagawa, Sack, & Lewy, 1992), αλλά και σε όσους βλέπουν με σύνδρομο έλλειψης ύπνου-εγρήγορσης το 24ωρο (Uchiyama et al., 2000). Σε άλλες μελέτες φαίνεται ότι η καθημερινή ημερήσια αύξηση της έκκρισης μελατονίνης συμπίπτει με μείωση των επεισοδίων εγρήγορσης κατά τα προγραμματισμένα επεισόδια ύπνου (Derk Jan Dijk & Cajochen, 1997). Η κατάσταση του ύπνου βαθμιαία επιδεινώνεται κατά τη διάρκεια της φάσης του κιρκαδικού κύκλου με χαμηλή παραγωγή μελατονίνης. Η ενεργοποίηση του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (ΗΕΓ) κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης συγχρονίζεται επίσης σε μια συγκεκριμένη φάση σε σχέση με το ρυθμό της κιρκαδικής μελατονίνης (C Cajochen, Wyatt, Czeisler, & Dijk, 2002).

Τα πειράματα που προαναφέρθηκαν δείχνουν ότι ο κιρκαδικός βηματοδότης σχετίζεται άμεσα με τους ρυθμούς της σύνθεσης μελατονίνης, της θερμορύθμισης, της σταθεροποίησης του ύπνου και της ενεργοποίησης του ΗΕΓ κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης. Οποιαδήποτε επίδραση της μελατονίνης, επομένως, στην υπνηλία και την κατάσταση ύπνου φαίνεται να είναι σχετική παρά απόλυτη, επειδή τα άτομα που δεν εκκρίνουν μελατονίνη φαίνεται να κοιμούνται κανονικά (Wehr, Aeschbach, & Duncan, 2001).

Η εξωγενής έκκριση μελατονίνης προκαλεί όλα τα φυσιολογικά αποτελέσματα που συμβαίνουν το βράδυ κατά τη διάρκεια της ενδογενούς έκκρισης μελατονίνης. Η εξωγενής μελατονίνη είναι πιο αποτελεσματική όταν τα ενδογενή επίπεδα είναι χαμηλά κατά τη διάρκεια της βιολογικής ημέρας. Προκαλεί εξαρτώμενες από το χρόνο συμπτωματικές επιδράσεις, οι οποίες επιβεβαιώθηκαν με ηλεκτροφυσιολογικά μέτρα υπνηλίας όπως η ηλεκτροεγκεφαλογραφική δραστηριότητα κατά την αφύπνιση (Christian Cajochen, Kräuchi, & Wirz-Justice, 1997).



Εικόνα 4. Έκκριση Μελατονίνης κατά τη διάρκεια του 24ώρου. Πηγή: https://www.howsleepworks.com/how_circadian.html

1.7 Εκτίμηση κirkάδιας ρυθμικότητας

Υπάρχουν διάφορα διαθέσιμα μέσα για την αξιολόγηση του ανθρώπινου κirkάδιου ρυθμού, από τα οποία τα πιο κοινά περιλαμβάνουν βιολογικούς δείκτες και ερωτηματολόγια αυτοσυμπλήρωσης (Hofstra & de Weerd, 2008). Οι πιο συνηθισμένοι βιολογικοί δείκτες που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της φάσης και της περιόδου του κirkάδιου ρυθμού είναι η μελατονίνη (σε πλάσμα και σάλιο), η θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος (Core Body Temperature) και η παραγωγή κορτιζόλης (D J Dijk, Duffy, Riel, Shanahan, & Czeisler, 1999; Hofstra & de Weerd, 2008). Η μελατονίνη στο πλάσμα φτάνει στα υψηλότερα επίπεδα στο μέσο του επεισοδίου σκοταδιού/ύπνου, περίπου δύο ώρες πριν από το ναδίρ του ρυθμού της θερμοκρασίας του πυρήνα του σώματος και περίπου 4-6 ώρες πριν από την μέγιστη τιμή του ρυθμού συγκέντρωσης κορτιζόλης (Arendt, 1998).

Τις προηγούμενες δεκαετίες έχουν σχεδιαστεί διάφορα ερωτηματολόγια αυτοσυμπλήρωσης για τη συλλογή πληροφοριών από άτομα σχετικά με το χρόνο των ημερήσιων δραστηριοτήτων και του ύπνου τους (F. M. Brown, 1993; Horne & Ostberg, 1976; C S Smith, Reilly, & Midkiff, 1989). Σε αντίθεση με τους βιολογικούς δείκτες, τα ερωτηματολόγια αυτοελέγχου είναι υποκειμενικά εργαλεία που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση και του χρονοτύπου του ατόμου (εκδήλωση προτίμησης του ατόμου για τα πρωινά ή τα βράδια).

Το 1976 δημιούργησαν το ερωτηματολόγιο Horne-Östberg Morningness-Eveningness για την προσωπικότητα (H-Ö ερωτηματολόγιο) το οποίο ήταν το πρώτο ερωτηματολόγιο αγγλικής γλώσσας που αναπτύχθηκε για τη συγκεκριμένη χρήση (Horne & Ostberg, 1976). Το ερωτηματολόγιο H-Ö αποτελείται από 19 ερωτήματα τα οποία αφορούν τον προτιμώμενο χρόνο αναμονής και διανυκτερεύσεων και τους προτιμώμενους χρόνους σωματικής και πνευματικής απόδοσης. Οι χαμηλές βαθμολογίες (16-41) υποδεικνύουν την «νύχτα» και οι υψηλές βαθμολογίες (59-86) υποδηλώνουν «πρωινότητα».

Η Σύνθετη Κλίμακα της Πρωινότητας (CSM) (Smith et al., 1989) είναι μια κλίμακα τύπου Likert 12 θέσεων με εννέα ερωτήσεις από το ερωτηματολόγιο H-Ö και τέσσερις ερωτήσεις από την κλίμακα Durnal Type

(DTS). Η DTS είναι μια κλίμακα επτά στοιχείων που βασίζεται επίσης σε ερωτήσεις σχετικά με τους προτιμώμενους χρόνους αφύπνισης και ύπνου (Torsvall & Akerstedt, 1980). Το CSM αναπτύχθηκε από τους Smith et al. (1989) προκειμένου να βελτιωθεί η ανάλυση των ψυχομετρικών ιδιοτήτων και από τότε οι επόμενες μελέτες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι το CSM είναι ένα αξιόπιστο και πολύτιμο εργαλείο μέτρησης (Bohle, Tilley, & Brown, 2001; Natale & Alzani, 2001). Το CSM έχει επίσης μεταφραστεί σε άλλες γλώσσες (Caci, Nadalet, Staccini, Myquel, & Boyer, 1999; Natale & Alzani, 2001). Επιπλέον, το μειωμένο ερωτηματολόγιο H-Ö που αναπτύχθηκε από τους Adan και Almirall (1991) μαζί με το CSM αξιολογήθηκε από τον Randler (2009), ο οποίος ανέφερε ότι και τα δύο ερωτηματολόγια ήταν έγκυρα μέσα για την εκτίμηση της κιρκαδικής προτίμησης (Adan & Almirall, 1991; Randler, 2009).

Η κλίμακα βασικών γλωσσών (BALM) που αναπτύχθηκε από τον Brown (1993) είναι μια απλοποιημένη έκδοση του CSM που αναπτύχθηκε για να αξιολογήσει έναν πληθυσμό παιδιών (12-13 ετών) (Brown, 1993). Ο Pornpitakran (2000) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η κλίμακα BALM ήταν εξίσου αξιόπιστη με την CSM και ότι αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για την ανάλυση πληθυσμών χαμηλού επιπέδου εκπαίδευσης ή με χαμηλότερη ικανότητα ανάγνωσης (F. M. Brown, 1993; Pornpitakran, 2000).

Στη συνέχεια, δημιουργήθηκε η κλίμακα πρόωρων / καθυστερημένων προτιμήσεων (PS) από τους Smith et al. (2002) προκειμένου να βελτιωθούν τα ψυχομετρικά προβλήματα που σχετίζονται με την CSM. Η κλίμακα PS αποτελείται από 12 στοιχεία και δεν περιέχει αναφορές σε συγκεκριμένες ώρες της ημέρας (Carlla S Smith et al., 2002). Το PS και το CSM χρησιμοποιούνται και τα δύο για να είναι εξίσου πολύτιμα και αξιόπιστα όσον αφορά τον προσδιορισμό αξιόπιστων διαφορών μεταξύ ατόμων πρωινού και βράδυ προσανατολισμένων (Carlla S Smith et al., 2002; Zickar, Russell, Smith, Bohle, & Tilley, 2002).

Το ερωτηματολόγιο χρονότυπου του Μονάχου (MCTQ) σχεδιάστηκε για να συλλέγει πληροφορίες σχετικά με τον πραγματικό χρόνο του καθημερινού ύπνου και της δραστηριότητας (Zavada, Gordijn, Beersma,

Daan, & Roenneberg, 2005). Παρά το γεγονός ότι έχουν αναπτυχθεί και επικυρωθεί διάφορα ερωτηματολόγια αυτοσυμπλήρωσης, το ερωτηματολόγιο H-Ö παραμένει το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο και αναφερόμενο εργαλείο εκτίμησης του χρονότυπου (Ellis, Von Schantz, Jones, & Archer, 2009; Tankova, Adan, & Buela-Casal, 1994) .

Η κλίμακα υπνηλίας Epworth Sleepiness Scale (ESS) περιλαμβάνει συνολικά 8 ερωτήσεις και αξιολογεί την ημερήσια υπνηλία. Το ερωτηματολόγιο αυτοσυμπληρώνεται από τον ερωτώμενο σε μια βαθμολογική κλίμακα από το 0 έως το 3. Η συνολική βαθμολογία καταγράφει την πιθανότητα του ερωτώμενου να αποκοιμηθεί και τη διάρκεια οκτώ καθημερινών καταστάσεων (Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer, 1989).

Η Κλίμακα Αϋπνίας Αθηνών (Athens Insomnia Scale) αναπτύχθηκε στη Μονάδα Μελέτης Ύπνου της Ψυχιατρικής Κλινικής του Αιγινήτειου Νοσοκομείου του Πανεπιστημίου Αθηνών από τον Καθηγητή Ψυχιατρικής κ. Κωνσταντίνο Σολδάτο και την ερευνητική του ομάδα (Soldatos, Dikeos, & Paparrigopoulos, 2000). Η AIS κατασκευάστηκε για να διευκολύνεται η διάγνωση της αϋπνίας με βάση τα διεθνώς αποδεκτά κριτήρια και έχει μεταφραστεί σε πολλές γλώσσες. Χρησιμοποιείται σε διάφορες χώρες για την διεξαγωγή κλινικών μελετών που αφορούν τη διάγνωση της αϋπνίας. Το ερωτηματολόγιο περιλαμβάνει 8 κλειστού τύπου ερωτήσεις σε μορφή Likert για τη μέτρηση της έντασης της αϋπνίας κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα. Οι 5 πρώτες ερωτήσεις διερευνούν τη δυσκολία στον ύπνο (επέλευση ύπνου, αφυπνίσεις κατά τη διάρκεια της νύκτας, τελική αφύπνιση σε σχέση με τον επιθυμητό χρόνο, συνολική διάρκεια ύπνου και ποιότητα ύπνου) και οι 3 τελευταίες ερωτήσεις αναφέρονται στις συνέπειες της αϋπνίας κατά τη διάρκεια της ημέρας (ευεξία/λειτουργικότητα/υπνηλία κατά την επόμενη ημέρα). Η AIS έχει ελεγχθεί για την εγκυρότητα και την αξιοπιστία της και πλέον αποτελεί ένα εύχρηστο και πρακτικό εργαλείο αυτοαξιολόγησης για τη διάγνωση και τη μέτρηση της έντασης της αϋπνίας (Chung, Kan, & Yeung, 2011).

1.8 Η σημασία των κιρκάδιων ρυθμών

Οι κιρκαδικοί ρυθμοί μπορούν να επηρεάσουν τους κύκλους ύπνου-αφύπνισης, την απελευθέρωση ορμονών, τις διατροφικές συνήθειες και την πέψη, τη θερμοκρασία του σώματος και άλλες σημαντικές σωματικές λειτουργίες. Τα βιολογικά ρολόγια που τρέχουν γρήγορα ή αργά μπορούν να οδηγήσουν σε διαταραγμένους ή ανώμαλους κιρκαδικούς ρυθμούς. Οι ακανόνιστοι ρυθμοί έχουν συνδεθεί με διάφορες χρόνιες παθήσεις υγείας, όπως οι διαταραχές του ύπνου, η παχυσαρκία, ο διαβήτης, η κατάθλιψη, η διπολική διαταραχή και η εποχιακή συναισθηματική διαταραχή (National Institute of General Medical Sciences, 2017).

Εστιάζοντας στο καρδιαγγειακό σύστημα, για παράδειγμα, παρατηρούν οι ερευνητές ότι πρόκειται για ένα εξαιρετικά οργανωμένο σύστημα. Η αρτηριακή πίεση, ο καρδιακός ρυθμός, η περιφερική αντίσταση, η απελευθέρωση και η δραστηριότητα των αγγειοδιασταλτικών ορμονών παρουσιάζουν έντονα στοιχεία κιρκαδικού ρυθμού. Τα παθοφυσιολογικά περιστατικά εντός του καρδιαγγειακού συστήματος, όπως για παράδειγμα ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, το εγκεφαλικό επεισόδιο, κοιλιακές αρρυθμίες, εμβολή και συμπτώματα στεφανιαίας νόσου, το έμφραγμα μυοκαρδίου και η ισχαιμία, κρίσεις στηθάγχης, σταθερή στηθάγχη ή σιωπηλή ισχαιμία, δεν είναι επίσης τυχαία. Για τον λόγο αυτό η φαρμακευτική αντιμετώπιση πρέπει να χορηγείται λαμβάνοντας υπόψη τα κιρκαδικά χαρακτηριστικά των νόσων (για παράδειγμα χορήγηση αντιυπερτασικών το πρωί) (Lemmer, 2006).

Σε έρευνα στην Ελλάδα διερευνήθηκε η επίδραση των βαρδιών στην έκκριση ορμονών Νοσηλευτικού προσωπικού Μονάδων Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Συγκεκριμένα, σε κάθε Νοσηλευτή έγινε μέτρηση των επιπέδων των ορμονών κατά την έναρξη της πρωινής βάρδιας και κατά τη λήξη αυτής. Οι Νοσηλευτές διακρίθηκαν σε δύο ομάδες: σε αυτούς που εργάζονται μόνο σε πρωινή βάρδια και σε αυτούς που εργάζονται σε κυκλικό ωράριο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης η μέση μείωση των επιπέδων κορτιζόλης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα των Νοσηλευτών που εργάζονται σε κυκλικό ωράριο εν συγκρίσει με τα αντίστοιχα επίπεδα των Νοσηλευτών που εργάζονται σε πρωινό ωράριο. Επίσης, τα επίπεδα Θυροξίνης παρουσίασαν

σημαντική αύξηση στους Νοσηλευτές που εργάζονται σε κυκλικό ωράριο, κάτι που δεν παρατηρήθηκε στους Νοσηλευτές που εργάζονται σε πρωινό ωράριο. Τέλος, τα επίπεδα εργασιακή ικανοποίησης ήταν υψηλότερα στους Νοσηλευτές που εργάζονται σε πρωινό ωράριο εν συγκρίσει με τα αντίστοιχα επίπεδα των Νοσηλευτών που εργάζονται σε κυκλικό ωράριο (Korompeli, Sourtzi, Tzavara, & Velonakis, 2009).

Κεφάλαιο 2

Κρανιοεγκεφαλικές Κακώσεις (ΚΕΚ)

2.1 Εισαγωγή

Η Κρανιοεγκεφαλική Κάκωση (ΚΕΚ) αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα με σημαντικές επιπτώσεις στη δημόσια υγεία, με υψηλή θνησιμότητα μεταξύ των περισσότερο τραυματισμένων ασθενών (Ownsworth & McKenna, 2004). Η ΚΕΚ μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια σωματικά, νοητικά, συμπεριφορικά και συναισθηματικά προβλήματα που επηρεάζουν την ικανότητα του ασθενούς να είναι λειτουργικός (να εκτελεί καθημερινές δραστηριότητες και να επιστρέφει στην εργασία), ακόμη και σε όσους έχουν ήπια ΚΕΚ (Bullinger et al., 2002; Fuhrer, 2000). Ως αποτέλεσμα, το κοινωνικό και οικονομικό κόστος της ΚΕΚ είναι σημαντικό (M. Brown, Gordon, & Haddad, 2000). Η γνώση της επίπτωσης, των αιτιών και των συνεπειών της ΚΕΚ είναι απαραίτητη για την πρόληψη, την περίθαλψη, την αποκατάσταση και τις αποτελεσματικές υπηρεσίες για ασθενείς με ΚΕΚ.

Οι επιστημονικές εταιρείες, τα συστήματα παροχής υγειονομικής περίθαλψης και οι κλινικοί γιατροί που θεραπεύουν ασθενείς με ΚΕΚ δημιουργούν ζήτηση για πλήρη πρωτόκολλα θεραπείας. Επιβάλλεται, επομένως, να δοθεί στους κλινικούς ιατρούς ό,τι χρειάζονται για να μπορούν να λαμβάνουν αποφάσεις στην πράξη. Η ανάπτυξη αυστηρών και περιεκτικών πρωτοκόλλων βασισμένων σε αποδεικτικά στοιχεία είναι απαραίτητη για την ορθή χρήση των κατευθυντήριων γραμμών. Τέτοια πρωτόκολλα συγχωνεύουν τα στοιχεία, τη συναίνεση και τα πρότυπα γενικής καλής πρακτικής στην κλινική περίθαλψη. Κύριο ρόλο στην έκδοση τέτοιου τύπου κατευθυντήριων οδηγιών έχει διαδραματίσει το Brain Trauma Foundation, όπως θα δούμε στη συνέχεια.

2.2 Ορισμός ΚΕΚ

Ο ορισμός της ΚΕΚ ποικίλλει μεταξύ των επιδημιολογικών μελετών, προκαλώντας ορισμένες δυσκολίες στη σύγκριση των ευρημάτων τους (Albrecht-Anoschenko, Uhl, Gilsbach, Kreitschmann-Andermahr, & Rohde, 2005). Σε μια προσπάθεια τυποποίησης του ορισμού της επιδημιολογικής περίπτωσης της ΚΕΚ, το 1995 (Gerhart, Mellick, & Weintraub, 2003) δημοσιεύθηκαν οι κατευθυντήριες γραμμές για την επιτήρηση της βλάβης του κεντρικού νευρικού συστήματος από τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention, CDC). Το CDC ορίζει την ΚΕΚ ως «βλάβη στον εγκεφαλικό ιστό που προκαλείται από εξωτερική μηχανική δύναμη, όπως αποδεικνύεται από: απώλεια συνείδησης λόγω εγκεφαλικού τραύματος, αμνησίας, άλλων νευρολογικών ή νευροψυχολογικών ανωμαλιών, κάταγμα κρανίου και διαγνωσμένων ενδοκρανιακών βλαβών ή θανάτου» (O'Phelan, McArthur, Chang, Green, & Hovda, 2008).

Η ΚΕΚ μπορεί επίσης να ορισθεί από τους κώδικες της Διεθνούς Ταξινόμησης των Νοσημάτων (ICD-10) που καθορίζουν τα κλινικά χαρακτηριστικά της εγκεφαλικής βλάβης (Savola, Niemelä, & Hillbom, 2005). Σύμφωνα με τους κώδικες ICD, στην ΚΕΚ συμπεριλαμβάνονται τα κατάγματα του κρανίου και ενδοκράνιοι τραυματισμοί, συμπεριλαμβανομένου του εξωπαρεγχυματικού και ενδοπαρεγχυματικού αιματώματος καθώς και των διάχυτων τραυματισμών. Συνεπώς, η κλινική χρησιμότητά του περιορίζεται κατά την αξιολόγηση των πιθανών αποτελεσμάτων (προγνωστικής αξίας). Ωστόσο, η ταξινόμηση της ICD έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί για επιδημιολογικές μελέτες (J. Ponsford, Whelan-Goodinson, & Bahar-Fuchs, 2007).

2.3 Κριτήρια ταξινόμησης ΚΕΚ

Η αξιολόγηση της σοβαρότητας της ΚΕΚ είναι θεμελιώδους σημασίας για την κλινική διαχείριση, καθώς και για το σχεδιασμό κλινικών δοκιμών που αποσκοπούν στην ανάπτυξη νέων θεραπειών (Teasdale & Jennett, 1974). Οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για την ταξινόμηση της σοβαρότητας της ΚΕΚ συμπεριέλαβαν την αξιολόγηση των:

1. κλινικών δεικτών βαρύτητας, που χρησιμοποιούνται συχνότερα στην κλινική έρευνα για τη σύγκριση ασθενών μεταξύ των κέντρων,
2. φυσικός μηχανισμός (δηλ. δυνάμεις που συνδέονται με τραυματισμό), που χρησιμοποιούνται συχνότερα στους τομείς του μηχανισμού τραύματος και της πρόληψης (A. I. Maas, Stocchetti, & Bullock, 2008; Marshall Lawrence et al., 1991).

Μέχρι σήμερα, η πλειονότητα των κλινικών μελετών για τις ΚΕΚ έχει ταξινομηθεί και συμπεριλάμβανε ασθενείς βάσει των κριτηρίων βαρύτητας των νευρολογικών βλαβών (Taylor, Kreutzer, Demm, & Meade, 2003). Η συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη κλίμακα βαρύτητας νευρολογικής βλάβης για ενήλικες είναι η Κλίμακα της Γλασκόβης (GCS), η οποία αξιολογεί το επίπεδο συνείδησης μετά από ΚΕΚ (Tagliaferri, Compagnone, Korsic, Servadei, & Kraus, 2006). Αυτή η κλίμακα βασίζεται στο άνοιγμα των ματιών, στις κινητικές και λεκτικές αποκρίσεις του ασθενούς σε ερεθίσματα. Η ήπια ΚΕΚ ορίζεται ως μια κατάσταση με βαθμολογία GCS 13-15, ενώ η βαθμολογία 9-12 και 3-8 ορίζει μέτρια και σοβαρή ΚΕΚ αντίστοιχα. Η GCS έχει υψηλή αξιοπιστία μεταξύ των παρατηρητών και είναι χρήσιμη στην πρόβλεψη της θνησιμότητας. (Taylor et al., 2003).

Πίνακας 1. Ταξινόμηση ΚΕΚ.

Ταξινόμηση ΚΕΚ	Κλίμακα Γλασκώβης
Ήπια	13-15
Μέτρια	9-12
Σοβαρή	<8

Ωστόσο, η GCS έχει αρκετούς σημαντικούς περιορισμούς, ιδιαίτερα σε ασθενείς που είναι μεθυσμένοι ή που χρειάζονται φαρμακευτική καταστολή ή μυοχάλαση λόγω διασωλήνωσης (Andelic, Sigurdardottir, Brunborg, & Roe, 2008; Marshall Lawrence et al., 1991; Ronal Ruff et al., 1990). Τα βρέφη, τα μικρά παιδιά και οι ασθενείς με προϋπάρχουσες νευρολογικές διαταραχές είναι δύσκολο να εκτιμηθούν με την GCS. Η GCS είναι επίσης ένας ελάχιστος διακριτικός παράγοντας για το λιγότερο σοβαρό TBI, το οποίο αντιπροσωπεύει το 80-90% όλων των περιπτώσεων (A. I. Maas et al., 2008). Τέλος, η προγνωστική αξία της GCS πρέπει να επανεξεταστεί προσεκτικά κατά την κατασκευή προγνωστικών μοντέλων (Ronal Ruff et al., 1990). Ένα νέο εργαλείο αξιολόγησης, το σκορ Full Outline UnResponsiveness (FOUR), φαίνεται να παρέχει πιο συγκεκριμένες πληροφορίες και λογαριασμούς για διασωλήνωση ασθενών. Επιπλέον, το εργαλείο βαθμολογίας FOUR είναι το ίδιο σχεδόν φιλικό προς τον χρήστη με την GCS, αλλά θα χρειαστεί περαιτέρω επικύρωση πριν μπορέσει να αντιμετωπιστεί σε ευρύτερο επίπεδο (Sigurdardottir, Andelic, Roe, Jerstad, & Schanke, 2009).

Υπάρχουν επίσης διάφορες κλίμακες που αξιολογούν εξωκρανιακά τραύματα και φυσιολογική αστάθεια, συμπεριλαμβανομένης της Abbreviated Injury Scale (AIS) και Injury Severity Score (ISS) (Baker, O'Neill, Haddon, & Long, 1974). Το σύστημα AIS χρησιμοποιείται ευρέως στις μελέτες του τραυματικού κέντρου για να καθορίσει τη σοβαρότητα του τραυματισμού σε διάφορες περιοχές του σώματος. Το AIS έχει αναγνωριστεί ως καλό προγνωστικό εργαλείο όσον αφορά τη θνησιμότητα και τη λειτουργική έκβαση (Soderstrom et al., 1997). Το ISS έχει σχεδιαστεί για να ποσοτικοποιεί τη

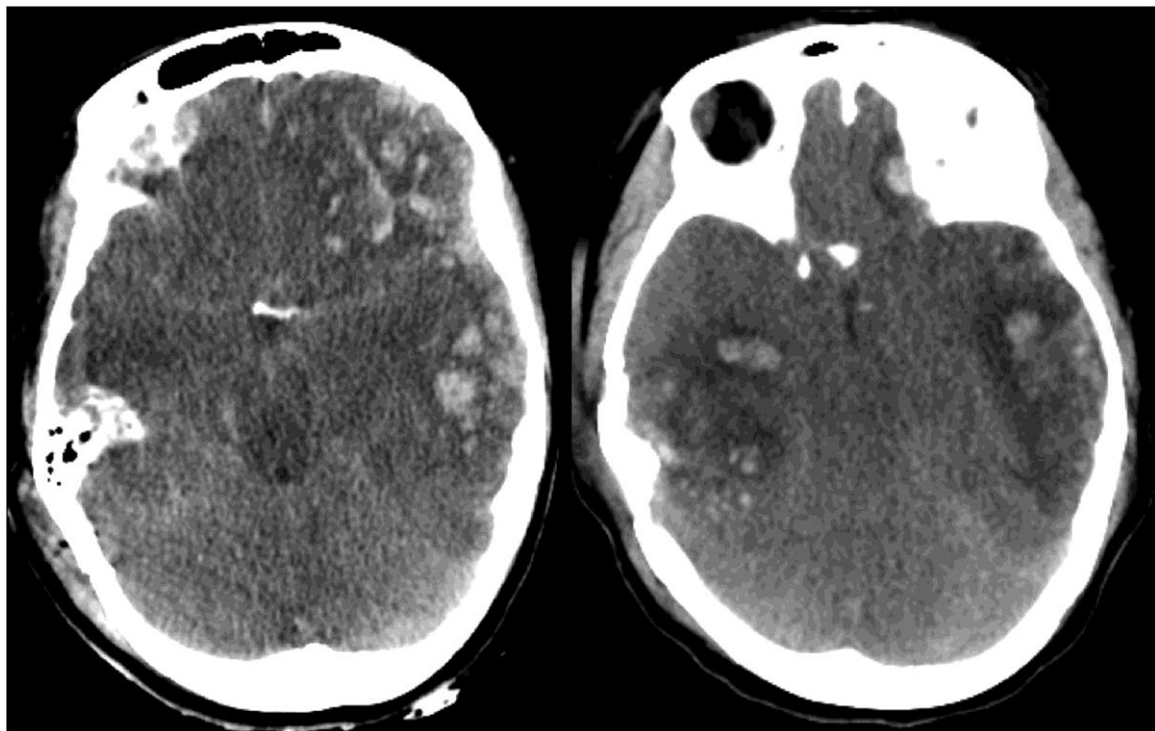
σοβαρότητα των πολλαπλών τραυματισμών στην περιοχή του σώματος και βασίζεται στους κώδικες AIS. Η AIS και η ISS, εκτός από την GCS, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της σοβαρότητας της ΚΕΚ και του συνολικού τραύματος για την επιλογή και στρωματοποίηση των ασθενών για κλινικές δοκιμές (Teasdale & Jennett, 1974). Ωστόσο, η AIS εξαρτάται από τη διάρκεια της συνείδησης και, ως εκ τούτου, δεν εξαλείφει εντελώς τη μεροληψία της χρήσης φυσιολογικών βαθμολογιών (Ashman, Schwartz, Cantor, Hibbard, & Gordon, 2004). Το εγχειρίδιο AIS δεν αναφέρεται συγκεκριμένα στον τρόπο κωδικοποίησης ατόμων που είναι σε φαρμακευτική μωχάλαση ή διασωληνωμένα. Περαιτέρω, η AIS δεν μπορεί να βασίζεται σε κλινικές διαγνώσεις αλλά πρέπει να επαληθεύεται από τη νευροαπεικόνιση ή τη χειρουργική επέμβαση (Servadei et al., 2000).

Σε πολλές μελέτες ΚΕΚ, η περιγραφή της κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης γίνεται χρησιμοποιώντας τη βαθμολογία Marshall για τα ευρήματα αξονικής τομογραφίας (CT) (Bombardier, Temkin, Machamer, & Dikmen, 2003). Η ταξινόμηση Marshall επικεντρώνεται στην παρουσία ή στην απουσία μίας χωροκατακτητικής βλάβης και διαφοροποιεί το διάχυτο τραυματισμό από εντοπισμένα σημεία αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης. Όταν εφαρμόστηκε σε αξονικές τομογραφίες εγκεφάλου πρώιμης σοβαρής και μέτριας ΚΕΚ, η βαθμολογία Marshall έχει αποδειχθεί ότι προέβλεπε τόσο τον κίνδυνο αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης όσο και την έκβαση στους ενήλικες (A. I. Maas et al., 2008).

Το σύστημα ταξινόμησης Marshall χρησιμοποιείται ευρέως, αλλά έχει πολλούς αναγνωρισμένους και αποδεκτούς περιορισμούς. Η ταξινόμηση αυτή δεν λαμβάνει υπόψη αρκετά σημαντικά χαρακτηριστικά της βλάβης, όπως είναι η φύση και η θέση των βλαβών ή ο τύπος της ενδοκράνιας αιμορραγίας (Sperry et al., 2006) και έχει δυσκολίες στην ταξινόμηση των ασθενών με πολλαπλούς τύπους τραυματισμών και την τυποποίηση ορισμένων χαρακτηριστικών της αξονικής τομογραφίας (A. I. Maas et al., 2008). Η βαθμολογία του Ρότερνταμ (A. I. R. Maas, Hukkelhoven, Marshall, & Steyerberg, 2005) είναι μια πιο πρόσφατη και τυποποιημένη ταξινόμηση βάσει CT, η οποία χρησιμοποιεί συνδυασμούς ευρημάτων για την πρόβλεψη των αποτελεσμάτων. Αυτό το σύστημα υπερνικά μερικούς από τους

περιορισμούς της βαθμολογίας Marshall, αλλά δεν έχει ακόμη πλήρως επικυρωθεί και χρειάζονται περισσότερες μελέτες (A. I. Maas et al., 2008).

Μια εναλλακτική προσέγγιση είναι η ταξινόμηση των ασθενών με προγνωστικό κίνδυνο. Υπάρχουν διαθέσιμα καλά επικυρωμένα μοντέλα που αναπτύσσονται σε μεγάλα δείγματα ασθενών. Μια προγνωστική ταξινόμηση μπορεί να χρησιμεύσει ως αντικειμενική βάση για τη σύγκριση διαφορετικών σειρών ΚΕΚ, να αποτελέσει τη βάση για την αξιολόγηση της ποιότητας της παροχής υγειονομικής περίθαλψης και να βοηθήσει στην ανάλυση των κλινικών δοκιμών (Ingebrigtsen, Mortensen, & Romner, 1998).



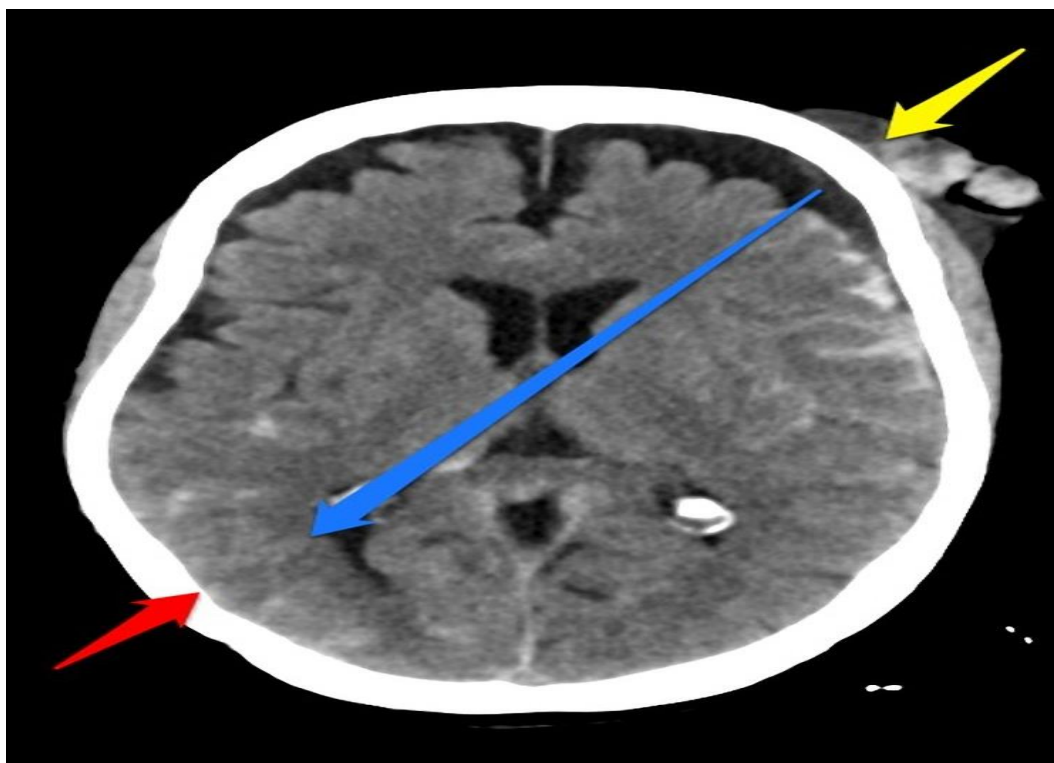
Εικόνα 5. Απεικόνιση βαριάς ΚΕΚ σε Αξονική Τομογραφία. Πηγή: <https://pmj.bmj.com/content/92/1083/41>

2.4 Ταξινόμηση ΚΕΚ ανάλογα με τον τύπο τραύματος

Οι ΚΕΚ μπορούν να χωριστούν σε ανοικτά τραύματα και κλειστά τραύματα (αμβλύ) κεφαλής. Αυτά μπορεί να συμβούν με ή χωρίς ταυτόχρονη κάκωση των οστών του κρανίου (Gjerde et al., 2008). Το ανοικτό τραύμα της κεφαλής εμφανίζεται όταν υπάρχει κάταγμα κρανίου και ο ιστός του εγκεφάλου εκτίθεται στο εξωτερικό περιβάλλον. Όσον αφορά τα αποτελέσματα, το αρχικό ποσοστό θνησιμότητας μετά από μια κάκωση σε ανοικτό τραύμα είναι πολύ υψηλότερο από αυτό μιας κάκωσης σε κλειστό τραύμα. Μεταξύ των επιζώντων, ωστόσο, οι ανοικτοί τραυματισμοί συχνά δίνουν μάλλον διακριτά συμπτώματα και συχνά οι ασθενείς θα αναρρώσουν χωρίς ιατρική παρέμβαση (Kuendig et al., 2008).

Σε κλειστού τύπου ΚΕΚ, ο εγκέφαλος υποβάλλεται σε μηχανικές δυνάμεις, με μηχανισμό πρόσκρουσης λόγω αδράνειας έναντι των οστών του κρανίου. Ένας άλλος μηχανισμός που προκαλεί τραυματισμό είναι η διάτμηση και η συστροφή των νευρικών ινών (shearing) ως αποτέλεσμα της κίνησης του εγκεφάλου (διάχυτη αξονική βλάβη). Υπάρχει επίσης ο κίνδυνος αιμορραγίας που οδηγεί σε αιμάτωμα, που μπορεί να προκαλέσει αυξημένη ενδοκράνια πίεση και δευτερογενείς βλάβες στον νευρικό ιστό. Αυτό συνεπάγεται τόσο την ανάπτυξη νευρολογικής σημειολογίας, εξαιτίας της βλάβης συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφάλου, όσο και της διάχυτης βλάβης από τον πιο ευρέως διαδεδομένο τύπο βλάβης που προκαλείται από την διάχυτη αξονική βλάβη (Faul, Erdfelder, Lang, & Buchner, 2007).

Οι επιπτώσεις στην πρωτογενή βλάβη του νευρικού ιστού, όπως το εγκεφαλικό οίδημα, η αυξημένη ενδοκράνια πίεση (ICP), η εγκεφαλική ισχαιμία, η υπόταση και η λοίμωξη, είναι οι πιο συχνές αιτίες δευτερογενούς βλάβης. Οι συστηματικές αλλαγές στη θερμοκρασία, την αιμοδυναμική και την αναπνευστική λειτουργία μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε δευτερογενή εγκεφαλική βλάβη. Αυτές οι δευτερογενείς βλάβες είναι αυτό που ο θεράπων πρέπει να προβλέψει και να αποτρέψει, ώστε να προσφέρει το βέλτιστο περιβάλλον για θετική έκβαση του ασθενούς (Smink et al., 2005).



Εικόνα 6. Κλειστού τύπου τραύμα Κεφαλής (ΚΕΚ).

Πηγή:<https://radiopaedia.org/cases/traumatic-subarachnoid-haemorrhage-coup-contrecoup-pattern-1>

2.5 Αντιμετώπιση των ΚΕΚ

Το 2016 επικαιροποιήθηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες του Brain Trauma Foundation σχετικά με την αντιμετώπιση των ΚΕΚ (Carney et al., 2017). Η αντίστοιχη ενότητα των οδηγιών περιλαμβάνει συστάσεις για έντεκα κύριες θεραπείες που είτε είναι ειδικές για την ενδονοσοκομειακή αντιμετώπιση σοβαρής ΚΕΚ, είτε σχετίζονται με τους κινδύνους που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με ΚΕΚ. Οι κυριότερες από τις προτεινόμενες θεραπείες είναι:

Το εγκεφαλικό οίδημα μπορεί να προκύψει από συνδυασμό διαφόρων παθολογικών μηχανισμών που σχετίζονται με πρωτογενή και δευτερογενή πρότυπα ΚΕΚ (Xi, Keep, & Hoff, 2002). Καθώς η ενδοκράνια πίεση αυξάνεται, η μετατόπιση του εγκεφαλικού ιστού μπορεί να οδηγήσει σε εγκολεασμό, με αποτέλεσμα την αναπηρία ή το θάνατο (Farahvar et al., 2011). Η χειρουργική αφαίρεση ενός τμήματος του κρανίου, γνωστή ως αποσυμπιεστική κρανιοτομή, έχει στόχο την μείωση της αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης με

βελτίωση της έκβασης σε συγκεκριμένους ασθενείς με ΚΕΚ (Bor-Seng-Shu et al., 2012).

Η υποθερμία αποτελεί μέτρο αντιμετώπισης της ΚΕΚ καθώς συμβάλλει στη διατήρηση των κυττάρων και των ιστών. Εκτός από τα προτεινόμενα νευροπροστατευτικά αποτελέσματα, η υποθερμία είναι γνωστή για την ικανότητά της να μειώνει την ενδοκράνια πίεση. Ωστόσο, η υποθερμία φέρει κινδύνους, συμπεριλαμβανομένης της πήξης του αίματος και της ανοσοκαταστολής, ενώ η βαθιά υποθερμία φέρει τον πρόσθετο κίνδυνο καρδιακής αρρυθμίας και θανάτου. Η υποθερμία μπορεί να εφαρμοστεί είτε νωρίς μετά τον τραυματισμό και πριν από την ενδοκράνια αύξηση της πίεσης, οπότε ονομάζεται «προφυλακτική», είτε ως θεραπεία (Carney et al., 2017).

Η ενδοφλέβια χορήγηση υπεροσμωτικών διαλυμάτων έχει γίνει συνήθης διαδικασία. Ωστόσο, εξακολουθεί να διερευνάται ο βέλτιστος παράγοντας, ο βέλτιστος τρόπος χορήγησης (δοσολογία, bolus έναντι συνεχούς έγχυσης) και οι ακριβείς μηχανισμοί δράσης τους. Οι ασθενείς με σοβαρή ΚΕΚ χρειάζονται και προστασία αεραγωγού, επειδή διατρέχουν κίνδυνο εισρόφησης ή διαταραγμένη αναπνευστική λειτουργία. Σε περιπτώσεις βαριάς ΚΕΚ είναι απαραίτητη και η Μηχανική Υποστήριξη Αναπνοής, με ρύθμιση των επιπέδων PACO_2 μέσω ρύθμισης αναπνευστικού ρυθμού και εισπνεόμενου όγκου (Carney et al., 2017). Επίσης, τα αναισθητικά, τα αναλγητικά και τα μυοχαλαρωτικά είναι σημαντικές και κοινώς χρησιμοποιούμενες θεραπείες σε ΚΕΚ για την πρόληψη των δευτερογενών βλαβών, συμπεριλαμβανομένων και των επιληπτικών κρίσεων (Roberts & Sydenham, 2012).

2.6 Μακροχρόνιες επιπτώσεις ΚΕΚ

Ένα από τα κυριότερα χαρακτηριστικά της ΚΕΚ είναι η διάσειση. Τα συμπτώματα των ασθενών μετά την διάσειση λόγω ΚΕΚ χωρίζονται σε τρεις υποομάδες: φυσικά, γνωστικά (νευροψυχολογικά) ή συμπεριφορικά / συναισθηματικά (Kay et al., 1993). Τα συμπτώματα και τα γνωστικά ελλείμματα (περιτραυματική αμνησία) είναι κοινά αμέσως μετά την ΚΕΚ, αλλά συχνά υποχωρούν εντός 3-12 μηνών (Carroll et al., 2004). Διάφορες μετα-

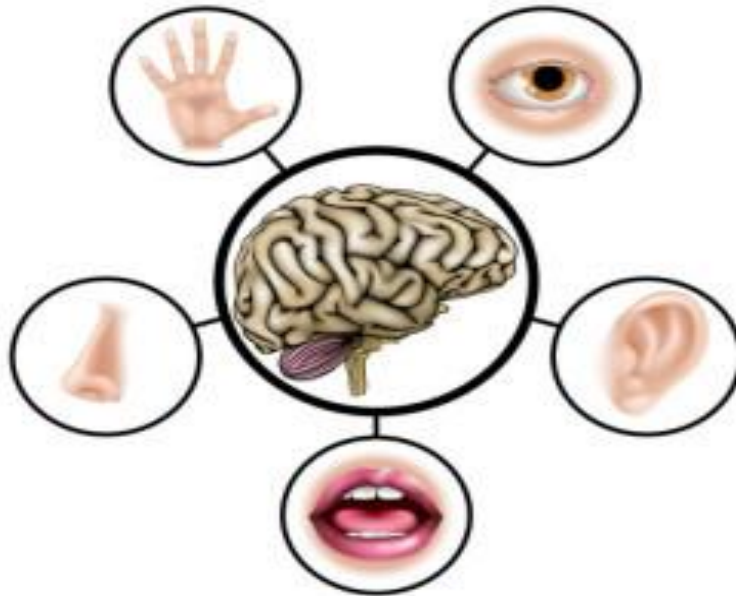
αναλύσεις επιβεβαιώνουν ότι τα νοητικά ελλείμματα αποκαθίστανται συχνότερα εντός τριών μηνών μετά την ΚΕΚ (Rohling et al., 2011; Schretlen & Shapiro, 2003). Ωστόσο, κάποιοι ερευνητές επισημαίνουν ότι μπορεί να υπάρχουν ομάδες ασθενών με γνωστικά προβλήματα σε μακροχρόνια φάση (Iverson, 2010; Ronald Ruff, 2011).

Για μια σημαντική μειοψηφία ασθενών με ΚΕΚ, τα συμπτώματα παραμένουν για πολύ μεγάλες χρονικές περιόδους. Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα είναι η κεφαλαλγία που ακολουθείται από κόπωση, η ζάλη, οι διαταραχές μνήμης, η κακή συγκέντρωση, η ευερεθιστότητα και οι διαταραχές ύπνου. Ο επιπολασμός των συμπτωμάτων που αναφέρθηκαν κυμαίνεται μεταξύ 12 και 63% (Heitger, Jones, Frampton, Ardagh, & Anderson, 2007; Hou et al., 2012; Rickels, Von Wild, & Wenzlaff, 2010; Røe, Sveen, Alvsker, & Bautz-Holter, 2009).

Υπάρχουν, ωστόσο, αβεβαιότητες σχετικά με το αίτιο πρόκλησης των αναφερόμενων συμπτωμάτων που προαναφέρθηκαν. Για παράδειγμα, μερικές μελέτες δεν αναφέρουν καμία διαφορά στα συμπτώματα που αναφέρθηκαν από ασθενείς με ήπια ΚΕΚ σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου (Dean, O'Neill, & Sterr, 2012; Kashluba et al., 2004). Επιπρόσθετα, άλλες μελέτες έχουν επίσης διαπιστώσει ότι τα συμπτώματα μετά τη διάσειση είναι συχνά σε περιπτώσεις ασθενών που αναφέρουν πόνο (Smith-Seemiller, Fow, Kant, & Franzen, 2003; Stålnacke, 2012). Οι Fayol et al., σε μια ανασκόπηση, δήλωσαν ότι συμπτώματα μετά τη διάσειση παρουσιάζονται σε υγιή άτομα, σε ασθενείς με γενικό τραύμα, σε ψυχιατρικούς ασθενείς, σε νευρολογικούς ασθενείς, σε ασθενείς μικρότερης βαρύτητας και ασφαλισμένους ασθενείς που αιτούνται αποζημίωση (Fayol, Carrière, Habonimana, & Dumond, 2009).

Η αναπηρία μετά από ΚΕΚ εκτιμάται με την χρήση διάφορων ερωτηματολογίων και μπορεί να κυμαίνεται από πολύ ήπια έως σοβαρή. Η αναπηρία συναντάται σε λιγότερο από 10 έως 50% των ασθενών με ήπια ΚΕΚ (Heitger et al., 2007; Lundin, de Boussard, Edman, & Borg, 2006; Rickels et al., 2010; Thornhill et al., 2000). Για την εκτίμηση της αναπηρίας λαμβάνονται υπόψη παράγοντες όπως η ανεξαρτησία στο σπίτι, η ικανότητα να διατηρείται ο προηγούμενος φόρτος εργασίας και τα προβλήματα στην

οικογενειακή ζωή (Wilson, Pettigrew, & Teasdale, 1998). Γενικότερα, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία η ΚΕΚ επηρεάζει αρνητικά διάφορες διαστάσεις της Ποιότητας Ζωής των ασθενών (Andersson, Bedics, & Falkmer, 2011; J. Ponsford, Cameron, Fitzgerald, Grant, & Mikocka-Walus, 2011; Zhang, Carroll, Cassidy, & Paniak, 2009).



Εικόνα 7. Μετά από ΚΕΚ μπορεί να μείνουν ελλείμματα ή αναπηρία στην κινητικότητα, ομιλία, όραση, όσφρηση και στην ακοή. Πηγή:

<http://www.seattlemalpracticelawyers.com/blog/2017/03/disabilities-caused-by-traumatic-brain-injury/>

Κεφάλαιο 3

Ανασκόπηση Βιβλιογραφίας

3.1 Εισαγωγή

Οι χρόνιες διαταραχές ύπνου-εγρήγορσης, είναι από τις πιο ευρέως γνωστές επιπτώσεις στους ασθενείς μετά από ΚΕΚ και έχουν τεκμηριωθεί σε όλα τα επίπεδα σοβαρότητας της ΚΕΚ, ακόμη και αρκετά χρόνια μετά τον τραυματισμό (C. Duclos et al., 2014). Λιγότερη προσοχή έχει δοθεί στις διαταραχές ύπνου-αφύπνισης που εμφανίζονται τις πρώτες εβδομάδες μετά τον τραυματισμό. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από τις προκλήσεις της εκπόνησης μελετών ύπνου σε ένα περιβάλλον οξείας περίθαλψης, όπου οι περισσότεροι ασθενείς συγχέονται και δεν είναι σε θέση να αξιολογήσουν την ποιότητα του ύπνου τους (Catherine Duclos et al., 2016).

3.2 Κρανιοεγκεφαλικές Κακώσεις και Κιρκάδιοι Ρυθμοί

Ένα σύνολο μελετών που στόχευαν στην τεκμηρίωση των διαταραχών του ύπνου μετά από οξεία ΚΕΚ χρησιμοποίησε παρατηρήσεις νοσηλευτών σε άτομα που έγιναν δεκτά σε κέντρα αποκατάστασης. Μία μελέτη διαπίστωσε ότι από 31 ασθενείς, 21 (68%) ήταν δύο ή περισσότερες ώρες ξύπνιοι κατά τη διάρκεια της νύχτας (M. J. Makley et al., 2008). Άλλη μελέτη έδειξε ότι οι ήπιες έως σοβαρές διαταραχές ύπνου εμφανίστηκαν στο 84% των ασθενών με ΚΕΚ μετά την έναρξη της αποκατάστασης και συνέχισαν να υπάρχουν στο 66% των ασθενών ένα μήνα μετά τη βλάβη. Αυτή η ερευνητική ομάδα χρησιμοποίησε το πρώτο μέρος της κλίμακας Delirium Rating Scale-Revised-98 για να ταξινομήσει τη σοβαρότητα των διαταραχών του κύκλου ύπνου-αφύπνισης ως κανένα, ήπιο, μέτριο ή σοβαρό (Nakase-Richardson et al., 2013).

Με στόχο τη χρησιμοποίηση πιο αντικειμενικών μεθόδων για την τεκμηρίωση του κύκλου ύπνου-αφύπνισης ασθενών στις οξείες και μετα-

οξείες φάσεις μέτριας σοβαρότητας ΚΕΚ, ένα σύνολο μελετών χρησιμοποίησε ακτιγραφία, η οποία μετρά την σωματική κίνηση με την πάροδο του χρόνου, για να παραγάγει ένα μοτίβο ανάπαυσης - δράσης. Έχει αποδειχθεί ότι ο κύκλος δραστηριότητας ανάπαυσης μετρούμενος με ακτιγραφία συσχετίζεται έντονα με τον κύκλο ύπνου-αφύπνισης. Κατά συνέπεια, ο κύκλος δραστηριότητας ανάπαυσης που προέρχεται από την ακτιγραφία αναφέρεται συχνά ως ο κύκλος ύπνου-αφύπνισης (Martin & Hakim, 2011).

Στο πλαίσιο αυτό, μια μελέτη που διεξήχθη κατά την πρώιμη αποκατάσταση διαπίστωσε ότι 11 από 14 ασθενείς με μέτριας σοβαρότητας ΚΕΚ είχαν μέση απόδοση ύπνου χαμηλότερη από 63%, δείχνοντας διαταραχές ύπνου (Michael J. Makley et al., 2009). Σε άλλη έρευνα, ο Gardani και οι συνεργάτες του αξιολόγησαν 30 ασθενείς με χρόνια σοβαρή ΚΕΚ σε ένα κέντρο αποκατάστασης εσωτερικών ασθενών, χρησιμοποιώντας ακτιγραφία και δεδομένα από αυτο-αναφορές. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι 67% των ασθενών είχαν διαταραχές του κύκλου ύπνου-εγρήγορσης, το 50% των οποίων πληρούσε διαγνωστικά κριτήρια για διαταραχή ύπνου (Gardani, Morfiri, Thomson, O'Neill, & McMillan, 2015).

Επιπρόσθετα, άλλοι ερευνητές χρησιμοποίησαν πρόσφατες εγγραφές ακτιγραφίας 10 ημερών σε 16 ασθενείς με ΚΕΚ που νοσηλεύτηκαν σε κέντρο τραύματος, προκειμένου να ποσοτικοποιηθεί η ομαδοποίηση της δραστηριότητας κατά τη διάρκεια της ημέρας και η ανάπαυση κατά τη διάρκεια της νύχτας, ως εκτίμηση διαταραχών του κύκλου ύπνου-αφύπνισης. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς είχαν σημαντική διαταραχή του κύκλου, η οποία σταδιακά βελτιώθηκε με την πάροδο του χρόνου. Ωστόσο, χρησιμοποιώντας ένα όριο $\geq 80\%$ της συνολικής δραστηριότητας των 24 ωρών που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της ημέρας, μόνο οι μισοί ασθενείς έφθασαν σε μια αποδεκτή δραστηριότητα κύκλου ύπνου- αφύπνισης κατά τη διάρκεια της περιόδου εγγραφής. Οι ασθενείς που έφθασαν σε μια αποδεκτή δραστηριότητα κύκλου ύπνου-αφύπνισης ήταν πιο πιθανό να αναρρώσουν από την μετατραυματική αμνησία και να έχουν χαμηλότερη αναπηρία μετά την έξοδο από το νοσοκομείο (Duclos et al., 2014).

Παρά την υψηλή συχνότητα οξείας και υποξείας διαταραχής ύπνου-αφύπνισης σε ασθενείς με ΚΕΚ, η αιτιολογία δεν είναι καλά κατανοητή. Επιπλέον, καμία μελέτη δεν έχει ακόμη τεκμηριώσει τον κύκλο ύπνου-αφύπνισης κατά τη διάρκεια τόσο της οξείας όσο και της υποξείας φάσης της ΚΕΚ, ενώ ο ασθενής νοσηλεύτηκε στο ίδιο περιβάλλον, κάτι που έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, δεδομένου ότι το ίδιο το νοσοκομειακό περιβάλλον μπορεί να συνεισφέρει στη διαταραχή ύπνου-αφύπνισης. Η μελέτη των Duclos et al. (2016) ήταν η πρώτη που κατέγραψε εκτενώς τις διαταραχές ύπνου-αφύπνισης τόσο στην οξεία όσο και στην υποξεία φάση σοβαρής ΚΕΚ. Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι η παρατεταμένη στέρηση του ύπνου μπορεί να παρατηρηθεί μετά από ΚΕΚ και υποδηλώνουν ότι το νοσοκομειακό περιβάλλον συμβάλλει μόνο εν μέρει στις διαταραχές ύπνου-αφύπνισης. Η συνεχής ακτιγραφική παρακολούθηση μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμο κλινικό εργαλείο για την παρακολούθηση των ασθενών που νοσηλεύονται μετά από σοβαρή ΚΕΚ, προκειμένου να ανιχνευθεί σοβαρή στέρηση ύπνου που απαιτεί επέμβαση (Duclos et al., 2016).

Η χρήση ηρεμιστικών, αναλγητικών, ναρκωτικών, αντισπασμωδικών και αντιψυχωσικών φαρμάκων μπορεί να επηρεάσει τα χαρακτηριστικά του ύπνου κατά την οξεία νοσηλεία μετά από την ΚΕΚ. Επιπλέον, η απόσυρση από τέτοια φάρμακα μπορεί ακόμα να επηρεάσει τον ύπνο και την αφύπνιση (Dispersyn, Pain, Challet, & Touitou, 2008).

Ο πόνος μπορεί επίσης να είναι ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στις διαταραχές του ύπνου μετά την ΚΕΚ. Στη χρόνια φάση της ΚΕΚ (σε όλες οι βαρύτητες), ο πόνος είναι γνωστό ότι επηρεάζει αρνητικά τον ύπνο (Fogelberg, Hoffman, Dikmen, Temkin, & Bell, 2012; Khourey et al., 2013; Ponsford, Parcell, Sinclair, Roper, & Rajaratnam, 2013), ήδη από την περίοδο αμέσως μετά την επέμβαση (Fichtenberg, Millis, Mann, Zafonte, & Millard, 2000).

Η σοβαρή στέρηση του ύπνου έχει αρνητικές συνέπειες στη σωματική, ψυχολογική και γνωστική ανάκαμψη μετά από ΚΕΚ. Πράγματι, οι διαταραχές του ύπνου μετά την ΚΕΚ έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνουν τις γνωστικές διαταραχές, τις διαταραχές της διάθεσης και της επικοινωνίας, εκτός από την

εντατικοποίηση του πόνου και τη συμβιβαστική ανάκαμψη (Manian & Manian, 2015; Wiseman-Hakes et al., 2013). Γενικότερα, έχει αποδειχθεί ότι η μερική ή χρόνια στέρηση του ύπνου επηρεάζει αρνητικά τις γνωστικές, συμπεριφορικές, ανοσολογικές, φλεγμονώδεις, καρδιαγγειακές, ενδοκρινικές και μεταβολικές λειτουργίες (Goel, Rao, Durmer, & Dinges, 2009; Mullington, Haack, Toth, Serrador, & Meier-Ewert, 2009; Spiegel, Sheridan, & Van Cauter, 2002).

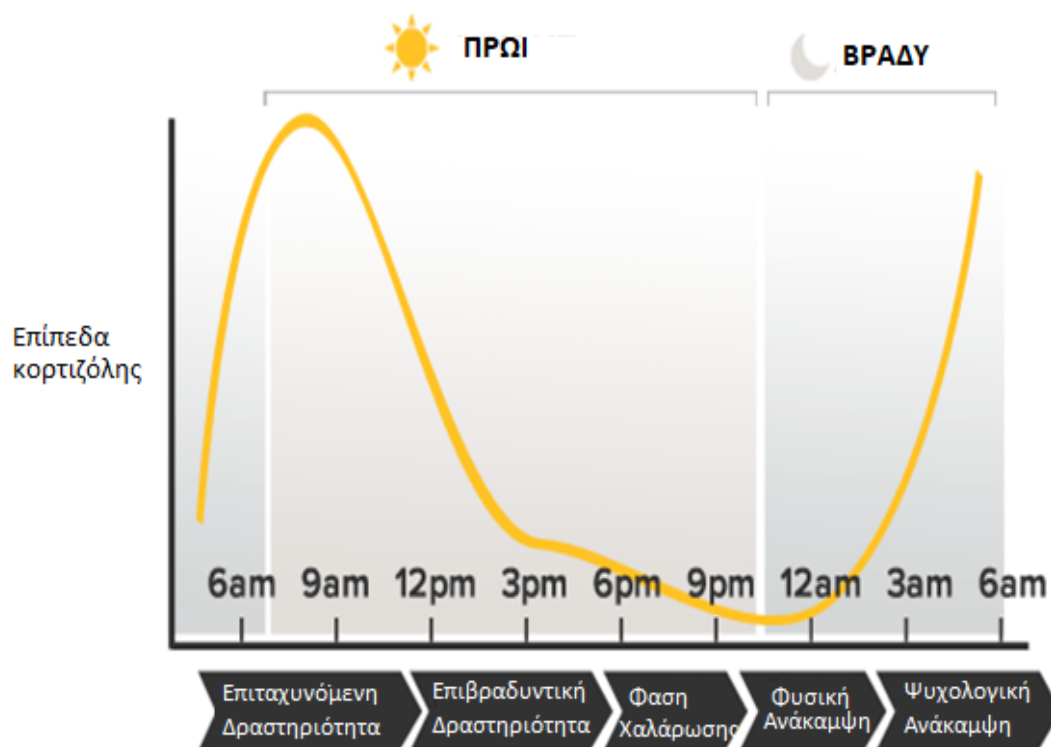
Σε πρόσφατη μελέτη των Grima et al. επισημαίνεται ότι σε ασθενείς με ΚΕΚ, η παραγωγή μελατονίνης μειώθηκε όλη τη νύχτα και ο χρονισμός της έκκρισης μελατονίνης καθυστέρησε. Οι ερευνητές επισημαίνουν ότι η διακοπή της κιρκάδιας ρύθμισης της σύνθεσης μελατονίνης είναι ένα χαρακτηριστικό της σοβαρής ΚΕΚ, γεγονός που συμβάλλει πιθανά στην εμφάνιση διαταραχών ύπνου που αναφέρθηκαν σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Στη μελέτη αυτή οι ασθενείς ήταν κατά μέσο όρο 6 χρόνια μετά τον τραυματισμό, στοιχείο που υποδηλώνει ότι τα εξασθενημένα επίπεδα μελατονίνης αποτελούν μια διαρκή συνέπεια της ΚΕΚ (Grima, Ponsford, St Hilaire, Mansfield, & Rajaratnam, 2016).

Η μειωμένη σύνθεση μελατονίνης στην ΚΕΚ μπορεί να υποστηριχθεί από πρωτογενείς και δευτεροπαθείς παθοφυσιολογικές αλλοιώσεις, οι οποίες μπορεί να βλάψουν περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στη ρύθμιση της μελατονίνης. Ως αποτέλεσμα, μπορεί να μεταβληθεί η σύνθεση της μελατονίνης και να διαταραχθούν οι κιρκάδιοι ρυθμοί, ενδεχομένως οδηγώντας σε διαταραχές του ύπνου (Ayalon, Borodkin, Dishon, Kanety, & Dagan, 2007).

3.3 Κορτιζόλη και κιρκάδιοι ρυθμοί

Η κορτιζόλη είναι μια βασική στεροειδής ορμόνη που εκκρίνεται από τα επινεφρίδια και, όπως πολλές άλλες φυσιολογικές διεργασίες στο ανθρώπινο σώμα, παρουσιάζει κιρκαδικό ρυθμό. Αυτός ο ρυθμός είναι διακριτός και ρυθμίζεται από τον κύριο βηματοδότη στον υποθάλαμο. Τα φυσιολογικά άτομα, χωρίς ασθένεια του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, τα μεσάνυχτα έχουν πολύ χαμηλά ή μη ανιχνεύσιμα επίπεδα κορτιζόλης που

συσσωρεύονται κατά τη διάρκεια της νύχτας μέχρι την μέγιστη τιμή το πρωί. Τα επίπεδα κορτιζόλης στη συνέχεια μειώνονται αργά καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας (Debono et al., 2009).



Εικόνα 8. Έκκριση Κορτιζόλης κατά τη διάρκεια του 24ώρου. Πηγή: <https://www.integrativepro.com/Resources/Integrative-Blog/2017/The-Role-of-Cortisol>

Οι άνθρωποι εκδηλώνουν καθημερινούς φυσιολογικούς και συμπεριφορικούς ρυθμούς με σχεδόν όλες τις λειτουργίες του σώματος να παρουσιάζουν σημαντικές καθημερινές παραλλαγές. Αυτές οι λειτουργίες περιλαμβάνουν τον ύπνο, τη θερμοκρασία του σώματος, τις συγκεντρώσεις πλάσματος της κορτιζόλης και της αυξητικής ορμόνης και την απέκκριση καλίου μέσω των ούρων (Moore-Ede, Czeisler, & Richardson, 1983). Αυτοί οι κίρκαδικοί ρυθμοί παράγονται από ενδογενείς διαδικασίες που αναφέρονται ως κίρκαδικοί βηματοδότες, οι οποίοι συντονίζουν και ενορχηστρώνουν μοριακούς και φυσιολογικούς ρυθμούς με μεταβολές στο περιβάλλον (Dunlap,

1999). Το αυτόνομο νευρικό σύστημα και τα ενδοκρινικά σήματα είναι οι κύριοι διαμεσολαβητές αυτής της εσωτερικής ρυθμικότητας (Buijs & Kalsbeek, 2001).

Η κορτιζόλη είναι μια κεντρική ορμόνη στο ανθρώπινο σώμα που ρυθμίζει ένα ευρύ φάσμα σωματικών λειτουργιών και απαντήσεων σε στρεσογόνους παράγοντες. Επιπλέον, η μακροχρόνια αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης έχει συνδεθεί με σημαντικές ασθένειες όπως η παχυσαρκία, οι καρδιαγγειακές παθήσεις και οι ψυχικές παθήσεις όπως η κατάθλιψη (Van De Werken et al., 2014).

Η κορτιζόλη ρυθμίζει, επίσης, την έκκριση ινσουλίνης και φαίνεται να είναι υπεύθυνη για το φυσιολογικό κιρκαδικό πρότυπο ανοχής γλυκόζης (Plat et al., 1996). Η εργασία σε νυκτερινή βάρδια σχετίζεται με αυξημένη μακροχρόνια απελευθέρωση κορτιζόλης (Manenschijn, Van Kruysbergen, De Jong, Koper, & Van Rossum, 2011). Επομένως, η κορτιζόλη μπορεί να συνδέεται με τα προβλήματα υγείας που αντιμετωπίζουν οι εργαζόμενοι με βάρδιες, όπως ο διαβήτης, η στεφανιαία νόσος και η κατάθλιψη (Karlsson, Knutsson, & Lindahl, 2001). Η υγεία των εργαζομένων σε βάρδιες μπορεί να βελτιωθεί όταν μειώνεται το άγχος σε στιγμές που το βιολογικό ρολόι παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία στο στρες (Van De Werken et al., 2014).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Λόγω της αυξανόμενης αναγνώρισης του γεγονότος ότι οι διαταραχές ύπνου σε ασθενείς με ΚΕΚ προηγούνται μιας ενδεχόμενης νευρολογικής επιδείνωσης και του ότι συμβάλλουν στην εμφάνιση μετατραυματικών ψυχικών διαταραχών, όπως η κατάθλιψη, το άγχος και η μετατραυματική αγχώδης διαταραχή, κατά την τελευταία δεκαετία οι διαταραχές των κιρκάδιων ρυθμών μεταξύ των εν λόγω ασθενών έχουν αρχίσει και διερευνώνται περισσότερο και διεξοδικά (Minen, Boubour, Walia, and Barr, 2016). Εκτός αυτών των λόγων, η αναγνώριση της σημασίας του ποιοτικού ύπνου στη γενικότερη υγεία του ασθενούς έχει οδηγήσει στο να δίνεται έμφαση στην έγκαιρη αναγνώριση των διαταραχών ύπνου έτσι ώστε να υπάρχει η άμεση αντιμετώπισή τους, η οποία με τη σειρά της συμβάλλει στη βελτιωμένη έκβαση των ασθενών καθώς και στην γρηγορότερη ανάρρωσή τους μέσω της πρόληψης δευτεροπαθών καταστάσεων (Pillar, Averbouch, Katz, Peled, Kaufman, and Shahar, 2003).

Οι διαταραχές ύπνου σε ΚΕΚ διακρίνονται στην οξεία, υποξεία και τη χρόνια μορφή. Η πρώτη εμφανίζεται εντός των πρώτων 7 ημερών μετά το σύμβαμα, η δεύτερη μεταξύ της 7^{ης} και της 90^{ης} ημέρας ενώ η χρόνια μορφή διαρκεί άνω των 90 ημερών (Mollayeva, Mollayeva, and Colantonio, 2016). Όσον αφορά στην οξεία μορφή της, αυτή αναφέρεται από τον ασθενή ως δυσκολία όχι μόνο στο να μπορέσει ο ασθενής να κοιμηθεί αλλά και ως αδυναμία διατήρησης του ύπνου (Lavigne, Khoury, Chauny, and Desautels, 2015). Πολλές φορές η αϋπνία που παρατηρείται μεταξύ ασθενών με ΚΕΚ συνοδεύεται από πονοκεφάλους και διαταραχές στη διάθεση (Chaput, Giguère, Chauny, Denis, and Lavigne, 2009).

Η διατάραξη των κιρκάδιων ρυθμών που συνεπάγεται διαταραχών στον ύπνο αναγνωρίζονται κυρίως μέσω της διατάραξης των επιπέδων κορτιζόλης, της θερμοκρασίας του σώματος και της αρτηριακής πίεσης (Resenwasser, 2003). Επί διαταραχών των ανωτέρω δεικτών, υπάρχει αδυναμία διατήρησης της ομοιόστασης του οργανισμού με συνέπεια τις

διαταραχές του ύπνου λόγω απώλειας φυσιολογικών κιρκάδιων ρυθμών (Edgar., Dement, and Fuller, 1993).

Προϋπάρχουσα Γνώση και Εμπειρία

Ένα από τα πιο συχνά προβλήματα που αναφέρουν οι ασθενείς μετά από ΚΕΚ είναι οι διαταραχές του ύπνου που αναγνωρίζονται ως δείκτης νοσηρότητας (Mathias and Alvaro, 2012). Κατά την τελευταία δεκαετία το ενδιαφέρον για τη σχέση ύπνου και ΚΕΚ έχει αρχίσει και εντείνεται κυρίως διότι ο μηχανισμός που συνδέει τις διαταραχές αυτές με την ΚΕΚ δεν είναι πλήρως κατανοητός. Ωστόσο, οι διαταραχές του ύπνου ενδέχεται να προέρχονται τόσο από την πραγματική διατάραξη των κιρκάδιων ρυθμών λόγω ΚΕΚ ή από τη φτωχή ψυχολογική κατάσταση των ασθενών.

Ασχέτως από την αιτιολογία, μεταξύ ασθενών με ΚΕΚ εκτιμάται ότι το 30 έως και το 66% των ασθενών θα βιώσουν κάποιου είδους διαταραχή στον ύπνο κυρίως λόγω του ότι η ΚΕΚ οδηγεί σε αλλαγές στη συνείδηση που με τη σειρά τους επηρεάζουν τον ύπνο (Wickwire, Williams, Roth, Capaldi, Jaffe, and Moline, 2016). Εκτός από τις μεταβολές στη συνείδηση, η επακόλουθη διατάραξη των ορμονών (κυρίως του στρες – αδρεναλίνη) είναι ένας από τους λόγους που έχει προταθεί ως η κύρια αιτία διαταραχών ύπνου μετά από ΚΕΚ (Vieira, Paiva, Oliveira, Teixeira, Andrade, and Sousa, 2016).

Σε μία μελέτη μεταξύ 47 ασθενών με ΚΕΚ βρέθηκε ότι το 89% βίωνε διαταραχές ύπνου κατά τα πρώτα δύο 24ώρα (Lu, Spielman, Ashman, and Ambrose, 2014). Οι συχνότερες διαταραχές που αναφέρονται από τους ασθενείς είναι η σοβαρή αϋπνία, οι περισσότερες αφυπνίσεις κατά τη διάρκεια της νύχτας καθώς και η υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας (Sullivan, Berndt, Edmed, , Smith, and Allan, 2016).

Σύμφωνα με τους Fareel-Carnahan et al, το 29% εκ των 112 ασθενών είχε διαγνωστικά κριτήρια αϋπνίας τα οποία ωστόσο ήταν συχνότερα μεταξύ αυτών με ήπια ΚΕΚ (43%) σε σχέση με αυτούς με μέτρια έως σοβαρή ΚΕΚ (22%) (Farrell-Carnahan, Barnett, Lamberty, Hammond, Kretzmer, Franke, et al, 2015).

Οι διαταραχές ύπνου σε ασθενείς με ΚΕΚ είναι συχνές στην κλινική πρακτική είτε ως οξείες είτε ως χρόνιες και αναγνωρίζεται το γεγονός ότι η ίδια η ΚΕΚ συμβάλλει στην εκδήλωσή τους.

Σκοπός

Ο κύριος σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της μεταβολής των κirkάδιων ρυθμών κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της κάκωσης μέσω της μέτρησης των επιπέδων κορτιζόλης σιέλου.

Ως δευτερεύοντες στόχοι τέθηκαν οι ακόλουθοι:

- Σύγκριση επιπέδων κορτιζόλης σιέλου μεταξύ ασθενών-μαρτύρων.
- Τη δυναμική της κορτιζόλης σε συνδυασμό με τρεις βασικές παραμέτρους, της αρτηριακής πίεσης (συστολικής, διαστολικής και μέσης), καρδιακής συχνότητας και θερμοκρασίας καθώς και επιλεγμένων βιοχημικών και αιματολογικών δεικτών στις μεταβολές των κirkάδιων ρυθμών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.
- Η διερεύνηση της επίπτωσης υπνηλίας & αϋπνίας επί ΚΕΚ.

Πληθυσμός – Ασθενείς

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 30 άνδρες - 11 υγιή άτομα ως ομάδα ελέγχου και 19 ασθενείς που υπέστησαν ήπια ΚΕΚ έτσι ώστε να εντοπισθούν οι μεταβολές στις τιμές της κορτιζόλης εντός των πρώτων τεσσάρων 24ώρων, καθώς και των υπολοίπων παραμέτρων που επηρεάζουν τους κirkάδιους ρυθμούς.

Τα κριτήρια ένταξης ήταν τα ακόλουθα:

- Άνδρες >18 ετών.
- GCS 13-15
- Πρόσφατη ΚΕΚ.
- Θετική CT
- Εισαγωγή στη Νευροχειρουργική κλινική για τουλάχιστον τέσσερις μέρες

➤ Πληροφορημένη συγκατάθεση

Τα κριτήρια αποκλεισμού αφορούσαν τα παρακάτω:

- Λήψη γλυκοκορτικοειδών.
- Συμμετοχή σε δραστηριότητες που ενδεχομένως επηρεάζουν την έκκριση κορτιζόλης.
- Ύπαρξη αγχωδών καταστάσεων προ και κατά τη διάρκεια της μελέτης.
- Γυναίκες προς αποφυγή μη καθαρών δειγμάτων λόγω ορμονών.
- Κανείς από τους συμμετέχοντες δεν είχε κάνει υπερατλαντικά ταξίδια κατά τη διάρκεια των τελευταίων τεσσάρων εβδομάδων

Παρά το γεγονός ότι οι συμμετέχοντες στην ομάδα ελέγχου ερωτήθηκαν για το εάν είχαν βιώσει αγχώδεις καταστάσεις προ και κατά τη διάρκεια των μετρήσεων, για τους ασθενείς μπορεί να θεωρηθεί ότι ο ίδιος ο τραυματισμός και η νοσηλεία είναι αγχώδεις καταστάσεις, ωστόσο, σύμφωνα με τους Naumova, Sandulescu, Khatib, Thie, Lee, Zimmer, et al. (2012) τα επίπεδα κορτιζόλης σιέλου δεν επηρεάζονται από τις οξείες αγχωτικές καταστάσεις.

Μεθοδολογία

Για την εκτίμηση των κινδύνων ρυθμών και των παραγόντων που ενδεχομένως τους επηρεάζουν ελήφθησαν τα ακόλουθα στοιχεία:

- Παράγοντες κινδύνου:
 - Καπνιστική συνήθεια.
 - Ύπαρξη αλλεργιών.
 - Κατανάλωση αλκοόλ.
 - Δείκτης μάζας σώματος (BMI).
 - Συνοδά νοσήματα:
 - ✓ Νεοπλασία (Ca).
 - ✓ Άσθμα.
 - ✓ Σακχαρώδης διαβήτης.
 - ✓ Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ).

- ✓ Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ).
 - ✓ Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) – νόσος Parkinson's.
 - ✓ Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ).
 - ✓ Νευρολογικά νοσήματα
- Οι παρακάτω βιοχημικοί δείκτες των οποίων οι φυσιολογικές τιμές ορίστηκαν ως ακολούθως:
- Αιματοκρίτης (Ht): 40-52%.
 - Αιμοσφαιρίνη (Hb): 13,0-18,8 g/dl.
 - Λευκά αιμοσφαίρια (WBC): 4,5-10 χιλιάδες/mm³.
 - Ουδετερόφιλα (NEU): 45-85%.
 - Λεμφοκύτταρα (Lympho): 19-48%.
 - Αιμοπετάλια (PLT): 150-400 χιλιάδες/mm³.
 - Ουρία (U): 10-50 mg/dl.
 - Κρεατινίνη (Cr): 0,7-1,3 mg/dl.
 - Οξαλοξική τρανσαμινάση (SGOT): 10-40 IU/L.
 - Γλουταμινική τρανσαμινάση (SGPT): 10-40 IU/L.
 - Χρόνος προθρομβίνης (PT): 11"- 13" μάρτυρος/χρόνος εξεταζομένου.
 - Διεθνής ομαλοποιημένη αναλογία (INR): PT ασθενούς/PT μάρτυρα, 1 = 11"-13".
 - Ινωδογόνο: 200-400 mg/dL (2,0 - 4,0 g/L).
 - C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP): < 0,5 mg/dL.
- Βαθμολογία της Κλίμακας υπνηλίας Epworth και της Κλίμακας Αϋπνίας Αθηνών την πρώτη και την τέταρτη ημέρα.

Ως φυσιολογικές τιμές των μετρούμενων παραμέτρων τέθηκαν οι ακόλουθες:

- Κορτιζόλη:

Πρωινές ώρες 6-10 π.μ.: <20,3 nmol / L / <24,1 nmol / L

Απόγευμα 4-8 μ.μ. : <6.94 nmol / L / <9.65 nmol / L

Μεσάνυχτα ± 30 λεπτά: <7.56 nmol / L / <11.3 nmol / L

- Συστολική Αρτηριακή Πίεση (ΣΑΠ): 120 mmHg.
- Διαστολική Αρτηριακή Πίεση (ΔΑΠ): 80 mmHg.
- Μέση Αρτηριακή Πίεση (ΜΑΠ): 93 (ΣΑΠ+2ΔΑΠ/3).
- Καρδιακή Συχνότητα (ΚΣ): 50-100 beat/min στην ηρεμία.
- Θερμοκρασία σώματος (T°C): 36°, -37°C.

Η μέτρηση των ανωτέρω δεικτών διενεργήθηκε σε 4 συνεχόμενες ημέρες κατά την πρώτη εβδομάδα μετά τον τραυματισμό και πιο συγκεκριμένα:

- Κατά την πρώτη και τέταρτη ημέρα στις 8π.μ., 12 μ.μ., 4 μ.μ., 8 μ.μ., 12 π.μ. και 4 π.μ.
- Τη δεύτερη και την τρίτη ημέρα διενεργήθηκε μια μέτρηση για κάθε 8ώρο στις 8 π.μ., 4 μ.μ. και 12 π.μ.

Η μελέτη διεξήχθη σε πλήρη συμμόρφωση με τις αρχές δεοντολογίας, συμπεριλαμβανομένης της Διακήρυξης του Παγκόσμιου Ιατρικού Συνδέσμου του Ελσίνκι (έκδοση 2002), και αναθεωρήθηκε και εγκρίθηκε από το επιστημονικό συμβούλιο του νοσοκομείου ΚΑΤ και από τις επιτροπές δεοντολογίας του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών αντίστοιχα.

Συγκεκριμένα:

- Οι συμμετέχοντες και οι συγγενείς τους – στην περίπτωση αδυναμίας συναίνεσης του ασθενούς – ενημερώθηκαν για τους σκοπούς της μελέτης και έδωσαν την πληροφορημένη συγκατάθεσή τους.
- Διαβεβαιώθηκαν για την τήρηση του απορρήτου των προσωπικών δεδομένων τους, τα οποία δεν θα δημοσιευθούν σε κανένα έντυπο ή ηλεκτρονικό μέσο. Θα παραμείνουν στην κατοχή μόνο της ερευνήτριας χωρίς να έχει πρόσβαση σε αυτά κανένα άλλο άτομο, διασφαλίζοντας ταυτόχρονα την ανωνυμία των συμμετεχόντων.
- Οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για το δικαίωμά τους να αποσυρθούν από τη μελέτη όποτε αυτοί το θελήσουν σε οποιοδήποτε στάδιο της, άνευ της υποχρέωσης να αιτιολογήσουν αυτή την απόφασή τους.

Τα δείγματα σιέλου συλλέχθηκαν σε ειδικά σχεδιασμένους πλαστικούς σωλήνες Salivettes από την Sarstedt-Salivette[®] που περιείχαν μια συσκευή βαμβακιού, τοποθετημένη για 60 δευτερόλεπτα στην στοματική κοιλότητα. Μετά από επίδειξη στους ασθενείς και στην ομάδα ελέγχου δόθηκαν προφορικές και γραπτές οδηγίες για τη συλλογή σιέλου με τη σωστή χρήση του Salivette[®]. Στην ομάδα ελέγχου προηγήθηκε τηλεφωνική επικοινωνία μισή ώρα προ της δειγματοληψίας για την υπενθύμισή της. Κάθε Salivette[®] είχε ετικέτα στην οποία αναγραφόταν η ημερομηνία και η ώρα λήψης. Προ της δειγματοληψίας, οι συμμετέχοντες δεν έπιναν υγρά, δεν κάπνιζαν και το τελευταίο τους γεύμα ήταν μια ώρα πριν. Μετά τη λήψη διενεργήθηκε φυγοκέντρηση για 2 λεπτά στις 1,000 xg στροφές σύμφωνα με τον κατασκευαστή Sarstedt-Salivette[®]. Όλα τα δείγματα σιέλου αποθηκεύτηκαν στις ίδιες ποσότητες (τουλάχιστον 2 ml) στους -80 °C κατά τη στιγμή της συλλογής και παρέμειναν κατεψυγμένα μέχρι το χρόνο μέτρησης.

Τα δείγματα αναλύθηκαν στο τμήμα κλινικής βιοχημείας του ΓΝΑ ΚΑΤ.Η κορτιζόλη σιέλου μετρήθηκε με έναν ανοσοπροσδιορισμό ηλεκτροχημειοφωταύγειας σε Cobas e-411 (Roche, Diagnostics) Mannheim, Germany. Η ευαισθησία της ανάλυσης αυτής είναι 3 nmol/L και η συνολική ανάλυση αυτού του ποσοτικού προσδιορισμού σιέλου είναι <7,8%. Κάθε δείγμα εξετάστηκε εις διπλούν για να εξασφαλιστεί η αξιοπιστία τους.

Ο ρυθμός ροής σιέλου δεν μετρήθηκε διότι σύμφωνα με αρκετούς συγγραφείς τα επίπεδα κορτιζόλης σιέλου δεν επηρεάζονται από αυτόν (Gomez, Vallejo, de la Fuente, Cantor, Diaz and Lopez-Pintoer, 2006; Shekar, Austin and Mathew, 2014; Naumova, et al, 2012).

Στατιστική ανάλυση

Οι μέσες τιμές (mean) και οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation = SD) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Pearson's χ^2 test ή το Fisher's exact test όπου ήταν απαραίτητο. Για τη σύγκριση των παραγόντων μεταξύ των

μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε το paired t-test. Η μεταβολή της κορτιζόλης και των ΣΑΠ, ΔΑΠ, ΜΑΠ, ΚΣ και T°C των συμμετεχόντων στο χρόνο παρακολούθησης ελέγχθηκε με τη χρήση μεικτών γραμμικών μοντέλων (linear mixed models) από τα οποία προέκυψαν συντελεστές εξάρτησης (β) και τα τυπικά σφάλματά τους (standard errors=SE). Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 22.0.

Αποτελέσματα

Α) Δημογραφικά και ιατρικά χαρακτηριστικά πληθυσμού

Η μέση ηλικία των 11 μαρτύρων ανήλθε στα 51,1 έτη ενώ των ασθενών στα 57,3 και μόνο ένας ασθενής δεν ήταν Ελληνικής Εθνικότητας. Αναφορικά με τη μάζα σώματος η μέση τιμή των μαρτύρων ανήλθε στο 28,8 και το 36,4% ($n = 4$) εξ' αυτών ήταν παχύσαρκοι ή υπέρβαροι. Μεταξύ των ασθενών η πλειοψηφία ήταν υπέρβαροι ($n = 9$, 47,4%) με συνολική μέση τιμή στη μάζα σώματος 26,3 (Πίνακας, 2).

Πίνακας 2. Δημογραφικά χαρακτηριστικά & Μάζα Σώματος				
		Ομάδα		P Pearson's x ² test
		Ελέγχου (N=11)	Ασθενών (N=19)	
		N (%)	N (%)	
Εθνικότητα	Έλληνες	11 (100)	18 (94,7)	1,000 ⁺
	Άλλη	0 (0)	1 (5,3)	
Ηλικία, μέση τιμή (±SD)		51,1 (9,1)	57,3 (20,3)	0,403 ⁺⁺
BMI, μέση τιμή (±SD)		28,8 (6,5)	26,3 (3,3)	0,182 ⁺⁺
BMI	Φυσιολογικοί	3 (27,3)	7 (36,8)	0,553 ⁺
	Υπέρβαροι	4 (36,4)	9 (47,4)	
	Παχύσαρκοι	4 (36,4)	3 (15,8)	
*Fisher's exact test **Student's t-test				

Όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 3, αναφορικά με την διάγνωση το 31,6% είχε υποσκληρίδια αιμορραγία ($n = 6$) ακολουθούμενη από υπαραχνοειδή αιμορραγία για το 26,3% ($n = 5$) και κάταγμα κρανίου για το 21,1% ($n = 4$).

Πίνακας 3. Διάγνωση ΚΕΚ		
		N (%)
Διάγνωση	Υπαραχνοειδής αιμορραγία	5 (26,3)
	Κρανιοεγκεφαλική κάκωση	1 (5,3)
	Κάταγμα κρανίου	4 (21,1)
	Θλάσεις εγκεφάλου	2 (10,5)
	Υποσκληρίδια αιμορραγία	6 (31,6)
	Επισκληρίδια αιμορραγία	1 (5,3)

Προχωρώντας στους παράγοντες κινδύνου, καπνιστική συνήθεια είχε το 45,5% (n=5) των μαρτύρων και το 31,6% (n=6) των ασθενών ενώ μόνο το 15,8% (n=3) κατανάλωνε αλκοόλ. Το 63,2% (n= 12) των ασθενών και το 27,3% (n=3) των μαρτύρων είχε συνοδά νοσήματα και πιο συγκεκριμένα 6 ασθενείς (31,6%) έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη και από αλλεργίες το 10,5 % (n=2). Νεοπλασία (Ca) είχαν 5 (26,3%) ασθενείς και 1 μάρτυρας (9,1), υπέρταση το 42,1% των ασθενών και το 9,1% των μαρτύρων (n= 8 & 1 αντίστοιχα) ενώ Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ) βρέθηκε στο 15,8% (n=3) των ασθενών (Πίνακας, 4).

Πίνακας 4. Παράγοντες κινδύνου & Συνοδά νοσήματα			
	Ομάδα		P Fisher's exact test
	Ελέγχου (N=11)	Ασθενών (N=19)	
	N (%)	N (%)	
Κάπνισμα	5 (45,5)	6 (31,6)	0,696
Αλλεργίες	0 (0)	2 (10,5)	0,520
Αλκοόλ	0 (0)	3 (15,8)	0,279
Συνοδό νόσημα	3 (27,3)	12 (63,2)	0,058
Ca	1 (9,1)	5 (26,3)	0,372
Άσθμα	0 (0)	0 (0)	-
Σακχαρώδης Διαβήτης	0 (0)	6 (31,6)	0,061
ΧΑΠ	0 (0)	0 (0)	-
ΧΝΑ χωρίς αιμοκάθαρση	0 (0)	0 (0)	-
ΑΕΕ-Parkinson	0 (0)	1 (5,3)	1,000
ΣΚΑ	0 (0)	3 (15,8)	0,279
Νευρολογικά νοσήματα	1 (9,1)	1 (5,3)	1,000
Αναπηρία	0 (0)	2 (10,5)	0,520
Υπέρταση	1 (9,1)	8 (42,1)	0,100
Άλλη νόσος	1 (9,1)	6 (31,6)	0,215

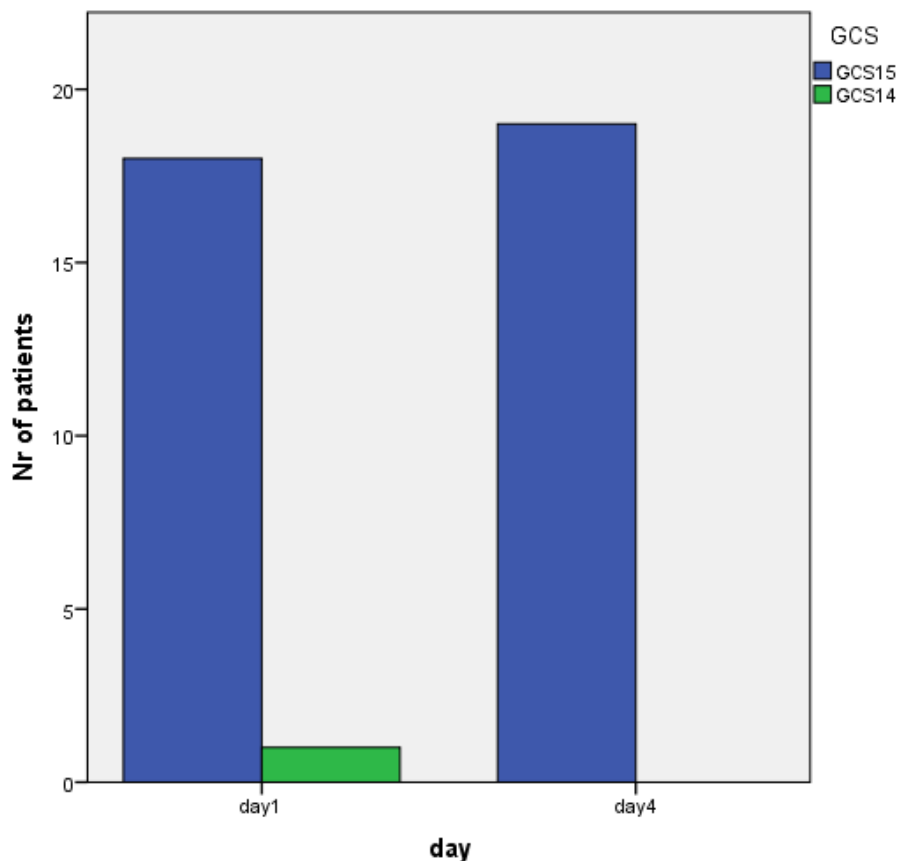
Συνεχίζοντας με τους βιοχημικούς και αιματολογικούς δείκτες, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 5, βρέθηκαν σημαντικές στατιστικές διαφορές στις τιμές τους μεταξύ ασθενών και μαρτύρων. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές όσον αφορά τον αιματοκρίτη ($p=0,022$), τα λεμφοκύτταρα ($p=0,001$) καθώς και τα αιμοπετάλια ($p=0,045$). Με στατιστικά σημαντική διαφορά, ωστόσο, βρέθηκαν υψηλότερες τιμές μεταξύ των ασθενών σε σχέση με τους μάρτυρες στα λευκά αιμοσφαίρια ($p=0,001$), τα ουδετερόφιλα ($p=0,001$), το ινωδογόνο ($p=0,001$) καθώς και τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ($p=0,002$).

Πίνακας 5. Βιοχημικοί και Αιματολογικοί Δείκτες			
	Ομάδα		P Student's t-test
	Ελέγχου (N=11)	Ασθενών (N=19)	
	Μέση τιμή (±SD)	Μέση τιμή (±SD)	
Ht	44,5 (2,7)	41,8 (3,1)	0,022 *
Hb	14,6 (1)	13,9 (1)	0,072
WBC	6,8 (1,7)	10,2 (2,8)	0,001 **
NEU	47,7 (5,8)	77,9 (7,9)	<0,001 **
Lympho	39,8 (5,7)	13,5 (5,3)	<0,001**
PLT	231,1 (42,2)	198,2 (40,8)	0,045 *
U	32,2 (7)	30,9 (13,9)	0,786
Cr	0,94 (0,1)	0,86 (0,28)	0,387
SGOT	21,7 (9,4)	23,7 (14,1)	0,685
SGPT	24,3 (14,8)	20,2 (17)	0,515
PT	11,9 (0,9)	11,8 (0,8)	0,696
INR	1,07 (0,09)	1,03 (0,06)	0,132
Ινωδογόνο	2,7 (0,8)	4,3 (1,2)	0,001**
CRP	0,33 (0,06)	3,88 (3,38)	0,002**
*στατιστική διαφορά 0,05, ** στατιστική διαφορά 0,001			

Οι ασθενείς (n=13, 68,4%) βίωναν κατά πολύ περισσότερο αϋπνία σε σχέση με τους μάρτυρες (n=1, 9,1%), ωστόσο η αϋπνία μειώθηκε σημαντικά (p=0,002) την τέταρτη ημέρα και πιο συγκεκριμένα μόνο 5 από τους 19 ασθενείς (26,3%) είχε συμπτώματα αϋπνίας. Όσον αφορά στη βαθμολογία της Κλίμακας Υπνηλίας Epworth, οι ασθενείς είχαν υψηλότερη μέση τιμή κατά την πρώτη ημέρα μέτρησης τόσο σε σχέση με τους μάρτυρες όσο και σε σχέση με την 4^η ημέρα όταν και η μέση τιμή μειώθηκε σημαντικά (p=0,002). Το ίδιο βρέθηκε και στη μέση τιμή της Κλίμακας Αϋπνίας Αθηνών της οποίας η μέση τιμή κατά την αρχική μέτρηση μεταξύ ασθενών ανήλθε στο 7,9 και μειώθηκε στο 4,2 την 4^η ημέρα (p=0,001) (Πίνακας, 6).

Πίνακας 6. Βαθμολογία Κλιμάκων Υπνηλίας & Αϋπνίας							
		Ομάδα			p ¹	p ²	
		Ελέγχου (N=11)	Ασθενών (N=19)				
			Αρχική μέτρηση	Αρχική μέτρηση			4 ^η μέρα
			Μέση τιμή (±SD)	Μέση τιμή (±SD)			Μέση τιμή (±SD)
Κλίμακα υπνηλίας Epworth		4,9 (2,5)	9,6 (4)	5,7 (2,7)	0,002 [‡]	0,429 [‡]	
Κλίμακα αϋπνίας Αθηνών		3,1 (2,2)	7,9 (3,5)	4,2 (2,5)	<0,001 [‡]	0,236 [‡]	
Αϋπνία, N (%)	Όχι	10 (90,9)	6 (31,6)	14 (73,7)	0,002 ⁺	0,372 ⁺⁺	
	Ναι	1 (9,1)	13 (68,4)	5 (26,3)			
¹ σύγκριση μεταξύ αρχικών βαθμολογιών ομάδας ελέγχου και αρχικών βαθμολογιών ασθενών							
² σύγκριση μεταξύ αρχικών βαθμολογιών ομάδας ελέγχου και βαθμολογιών ασθενών στην 4 ^η μέρα							
[‡] Student's t-test ⁺ Pearson's x ² test ⁺⁺ Fisher's exact test							

Αναφορικά με την τιμή της Κλίμακας Γλασκώβης, όπως παρουσιάζεται στο Γράφημα 1, ένας από τους 19 ασθενείς εισήχθη με Κλίμακα Γλασκώβης 14/15 ενώ την 4^η ημέρα παρακολούθησης είχε 15/15.



Γράφημα 1. Κλίμακα Γλασκώβης

Β) Συγκρίσεις δεικτών

Μετρήσεις Κορτιζόλης

Προχωρώντας στις μετρήσεις της κορτιζόλης, βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερες τιμές στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες σε όλες τις προκαθορισμένες ώρες μέτρησης.

Μεταξύ των μετρήσεων στην ομάδα ελέγχου βρέθηκαν τα ακόλουθα:

- Παρατηρήθηκαν peaks τις 8 το πρωί.
- Παράλληλη πορεία με υγιείς εθελοντές αλλά σε μεγαλύτερες τιμές.
- Σημαντική αύξηση από τη 12^η στη 13^η μέτρηση δηλαδή από την τελευταία μέτρηση του 3^{ου} 24ώρου και την πρώτη μέτρηση του 4^{ου} ($p=0,016$), όταν η κορτιζόλη αυξήθηκε από 1,72 σε 8,64.

- Η επόμενη σημαντική αύξηση σημειώθηκε από την 17^η στη 18^η μέτρηση ($p=0,036$) δηλαδή το 4^ο 24ώρο όταν η τιμή της κορτιζόλης στις 12 π.μ. ήταν 1,95 αυξήθηκε στο 7,96 στις 4 π.μ.

Βρέθηκαν σημαντικές μεταβολές της τιμής της κορτιζόλης στους ασθενείς και πιο αναλυτικά οι σημαντικές αυξήσεις της σημειώθηκαν μεταξύ των ακόλουθων μετρήσεων:

- Από τη 2^η (12 μ.μ 1^ο 24ωρο) στην 3^η μέτρηση (4 μ.μ 1^ο 24ωρο) ($p=0,031$) με τιμές 16,89 και 21,52 αντίστοιχα.
- Από 13,34 σε 19,35 κατά την 5^η (12 π.μ. 1^ο 24ωρο) και την 6^η μέτρηση (4 π.μ. 1^ο 24ωρο) ($p=0,041$) και εν συνεχεία σε 25,86 ($p= 0,001$) στις 8 π.μ του 2^{ου} 24ώρου (7^η μέτρηση).
- Η τιμή της κορτιζόλης κατά την 9^η μέτρηση δηλαδή στις 12 π.μ. το 2^ο 24ώρο ανήλθε στο 15,85 με σημαντική διαφορά ($p= 0,05$) στην τιμή που βρέθηκε στις 8 π.μ το 3^ο 24ώρο που ανήλθε στο 21,55
- Με διαφορά $p<0,001$ η κορτιζόλη ανήλθε στο 8,69 στις 12 π.μ. το 3^ο 24ωρο (12^η μέτρηση) και στο 19,86 στις 8 π.μ. το 4^ο 24ωρο (13^η μέτρηση).
- Οι τιμές της κορτιζόλης κατά τη 17^η και 18^η μέτρηση (12π.μ. και 4 π.μ 4^{ου} 24ώρου) ανήλθαν στις 10,45 και 17 με στατιστική διαφορά $p=0,005$.

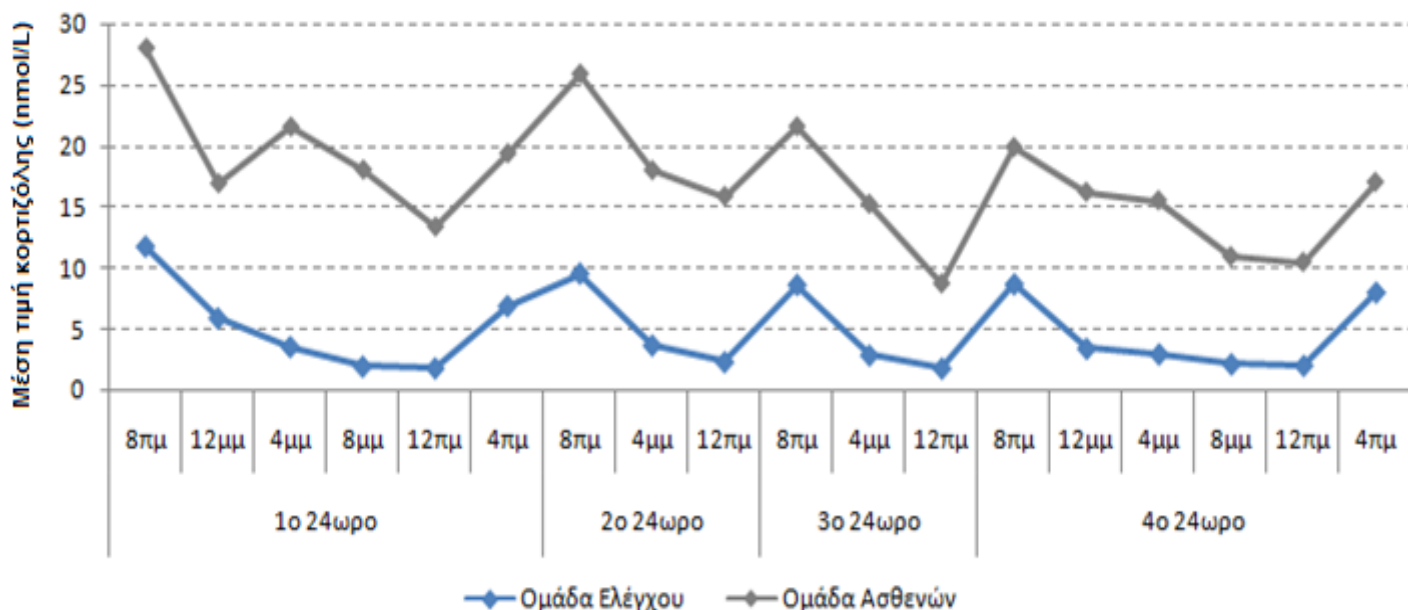
Βρέθηκαν, ωστόσο, και σημαντικές μειώσεις της μέσης τιμής της κορτιζόλης μεταξύ μετρήσεων οι οποίες ήταν οι ακόλουθες:

- Από 27,97 σε 16,89 μεταξύ των ωρών 8 π.μ και 12 μ.μ του 1^{ου} 24ώρου ($p<0,001$).
- Το 2^ο 24ώρο η κορτιζόλη ανήλθε στο 25,86 στις 8 π.μ. και στο 17,96 στις 4 μ.μ. (7^η & 8^η μέτρηση) με σημαντική στατιστική διαφορά ($p=0,002$).
- Κατά το 3^ο 24ώρο οι τιμές μειώνονταν συνεχώς και πιο συγκεκριμένα στις 8 π.μ. ήταν 21,55, στις 4 μ.μ. 15,21 και στις 12 π.μ. 8,69 με στατιστική διαφορά μεταξύ της 10^η και 11^η μέτρησης $p=0,011$ και 0,001 μεταξύ της 11^{ης} και 12^{ης} μέτρησης.

- Το 4^ο 24ώρο οι τιμές ανήλθαν στο 15,5 στις 4 μ.μ. και στο 10,92 στις 8 μ.μ με στατιστική διαφορά μεταξύ των δύο μετρήσεων ($p = 0,025$) (Πίνακας, 7).

Πίνακας 7. Μετρήσεις Κορτιζόλης				
Κορτιζόλη		Ομάδα		P Student's t-test
		Ελέγχου	Ασθενών	
		Μέση τιμή (±SD)	Μέση τιμή (±SD)	
Μέτρηση				
1	1 ^ο 24ωρο - 8πμ	11,74 (5,76)	27,97 (13,82)	0,001
2	1 ^ο 24ωρο - 12μμ	5,85 (3,17)	16,89 (9,02) ^α	0,001
3	1 ^ο 24ωρο - 4μμ	3,49 (1,71)	21,52 (10,74) ^α	<0,001
4	1 ^ο 24ωρο - 8μμ	1,87 (0,75)	18,01 (13,65)	0,001
5	1 ^ο 24ωρο - 12πμ	1,74 (0,44)	13,34 (11,77)	0,003
6	1 ^ο 24ωρο - 4πμ	6,85 (6,8)	19,35 (13,59) ^α	0,009
7	2 ^ο 24ωρο - 8πμ	9,52 (8,44)	25,86 (12,28) ^α	0,001
8	2 ^ο 24ωρο - 4μμ	3,61 (2)	17,96 (11,09) ^α	<0,001
9	2 ^ο 24ωρο - 12πμ	2,24 (1,22)	15,85 (13,93)	0,003
10	3 ^ο 24ωρο - 8πμ	8,59 (5,97)	21,55 (11,08) ^α	0,001
11	3 ^ο 24ωρο - 4μμ	2,79 (1,01)	15,21 (7,43) ^α	<0,001
12	3 ^ο 24ωρο - 12πμ	1,72 (0,38)	8,69 (7,5) ^α	0,005
13	4 ^ο 24ωρο - 8πμ	8,64 (3,45) ^α	19,86 (9,11) ^α	0,001
14	4 ^ο 24ωρο - 12μμ	3,34 (1,59)	16,18 (7,54)	<0,001
15	4 ^ο 24ωρο - 4μμ	2,89 (1,87)	15,5 (8,83)	<0,001
16	4 ^ο 24ωρο - 8μμ	2,07 (1,42)	10,92 (7,06) ^α	<0,001
17	4 ^ο 24ωρο - 12πμ	1,95 (0,7)	10,45 (7,9)	0,001
18	4 ^ο 24ωρο - 4πμ	7,96 (10,5) ^α	17 (6,89) ^α	0,009
^α σημαντική μεταβολή από προηγούμενη μέτρηση				

Στο ακόλουθο Γράφημα 2, παρουσιάζονται οι διακυμάνσεις των επιπέδων ασθενών-μαρτύρων μεταξύ των μετρήσεων.



Γράφημα 2. Μεταβολές των τιμών κορτιζόλης μεταξύ των ασθενών-μαρτύρων

Εν συνεχεία, διενεργήθηκε σύγκριση των τιμών της κορτιζόλης μεταξύ των ημερών ανά χρονική μέτρηση ξεχωριστά στις 2 ομάδες και βρέθηκαν τα ακόλουθα:

➤ **Μέτρηση στις 8 π.μ.:**

- Οι τιμές στην ομάδα ελέγχου ήταν παρόμοιες και στα τέσσερα 24ώρα ($p > 0,05$).
- Μεταξύ των ασθενών οι τιμές το πρώτο 24ώρο ήταν σημαντικά υψηλότερες συγκριτικά με τις αντίστοιχες τιμές του 3^{ου} και 4^{ου} 24ώρου ($p = 0,05$ & $0,017$ αντίστοιχα).

➤ **Μέτρηση στις 12 μ.μ.:**

- Στην ομάδα ελέγχου οι τιμές ήταν σημαντικά υψηλότερες το 1^ο 24ώρο σε σύγκριση με το 4^ο ($p = 0,013$).
- Στην ομάδα των ασθενών οι τιμές του 1^{ου} και 4^{ου} 24ώρου ήταν παρόμοιες χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά ($p > 0,05$).

➤ **Μέτρηση στις 4 μ.μ.:**

- Οι τιμές της κορτιζόλης μεταξύ των μαρτύρων ήταν παρόμοιες και στα 4 24ώρα ($p > 0,05$).
- Μεταξύ των ασθενών, οι τιμές το 1^ο 24ώρο ήταν σημαντικά υψηλότερες συγκριτικά με τις αντίστοιχες τιμές του 3^{ου} ($p = 0,04$).

➤ **Μέτρηση στις 8 μ.μ.:**

- Παρόμοιες τιμές βρέθηκαν στην ομάδα ελέγχου μεταξύ του 1^{ου} και 4^{ου} 24ώρου ($p \geq 0,05$).
- Στην ομάδα των ασθενών οι τιμές ήταν σημαντικά υψηλότερες κατά το 1^ο 24ώρο σε σύγκριση με το 4^ο ($p=0,027$).

➤ **Μέτρηση στις 12 π.μ.:**

- Και στις δύο ομάδες οι τιμές ήταν παρόμοιες και στα 4 24ώρα χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,05$).

➤ **Μέτρηση στις 4 π.μ.:**

- Βρέθηκαν παρόμοιες τιμές κατά τη διάρκεια του 1^{ου} και 4^{ου} 24ώρου και στις δύο ομάδες ($p \geq 0,05$).

Προχωρώντας στα αποτελέσματα των γραμμικών μεικτών μοντέλων στα οποία η εξαρτημένη μεταβλητή θεωρήθηκε η κορτιζόλη και οι ανεξάρτητες μεταβλητές η ώρα και η ημέρα μέτρησης, για την κάθε μία ομάδα ξεχωριστά (Πίνακας, 8), βρέθηκαν τα ακόλουθα:

Για την ομάδα ελέγχου:

- Οι τιμές της κορτιζόλης στις 12 μ.μ. ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε σύγκριση με τις αντίστοιχες στις 8 π.μ.
- Επίσης χαμηλότερες τιμές βρέθηκαν στις μετρήσεις στις 4 μ.μ. σε σχέση με αυτές που λήφθηκαν στις 8 π.μ.
- Για τις μετρήσεις στις 8 μ.μ. και 8 π.μ. οι τιμές βρέθηκαν χαμηλότερες κατά την πρώτη ώρα εξ' αυτών.
- Οι τιμές στις 12 π.μ. ήταν κατά πολύ χαμηλότερες σε σχέση με αυτές στις 8 π.μ. και
- Το ίδιο βρέθηκε για τις μετρήσεις στις 4 π.μ. όπου οι τιμές ήταν σημαντικά χαμηλότερες συγκριτικά με τις αντίστοιχες στις 8 π.μ.

Για την ομάδα των ασθενών:

- Οι τιμές της κορτιζόλης ήταν σημαντικά χαμηλότερες στις 12 μ.μ. σε σύγκριση με τις αντίστοιχες στις 8 π.μ.

- Συγκρίνοντας τις τιμές στις 4 μ.μ. και 8 π.μ. οι τιμές κατά την πρώτη ώρα εξ' αυτών ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε σχέση με αυτές της δεύτερης.
- Μεταξύ των ωρών 8 μ.μ. και 8 π.μ. ομοίως οι τιμές ήταν κατά πολύ χαμηλότερες για την πρώτη εκ των δύο ωρών.
- Στις 12 π.μ. οι τιμές ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε σχέση με αυτές στις 8 π.μ.
- Οι τιμές στις 4 π.μ. επίσης βρέθηκαν κατά πολύ χαμηλότερες σε σύγκριση με τις αντίστοιχες στις 8 π.μ.
- Όσον αφορά στα 24ώρα, οι τιμές της κορτιζόλης το 3^ο 24ώρο ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε σύγκριση με αυτές του 1^{ου} και
- Το ίδιο βρέθηκε αναφορικά με τις τιμές του 4^{ου} 24ώρου κατά το οποίο οι τιμές ήταν κατά πολύ χαμηλότερες από τις αντίστοιχες του 1^{ου}.

Πίνακας 8. Γραμμικά Μεικτά Μοντέλα						
	Ομάδα ελέγχου			Ομάδα ασθενών		
	β^+	SE ⁺⁺	P	β^+	SE ⁺⁺	P
Ωρα						
8π.μ (αναφορά)						
12μ.μ	-5,19	1,10	<0,001	-8,13	1,77	<0,001
4μ.μ	-6,42	0,86	<0,001	-6,81	1,37	<0,001
8μ.μ	-7,82	1,11	<0,001	-9,57	1,71	<0,001
12π.μ	-7,71	0,86	<0,001	-11,87	1,36	<0,001
4π.μ	-2,39	1,11	0,032	-6,48	1,78	<0,001
24ωρο						
1 ^ο (αναφορά)						
2 ^ο	-0,34	0,93	0,714	-0,37	1,48	0,805
3 ^ο	-1,10	0,95	0,247	-5,09	1,57	0,001
4 ^ο	-0,78	0,76	0,303	-4,47	1,42	0,002
*συντελεστής εξάρτησης **τυπικό σφάλμα						

Εν συνεχεία, στον Πίνακα 9, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των μονοπαραγοντικών γραμμικών μεικτών μοντέλων, λαμβάνοντας την κορτιζόλη ως εξαρτημένη μεταβλητή και ως ανεξάρτητες τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών καθώς και τη Συστολική, Διαστολική και Μέση Αρτηριακή Πίεση, την Καρδιακή Συχνότητα και τη θερμοκρασία σώματος. Σύμφωνα με αυτά τα μοντέλα μόνο η ΣΑΠ βρέθηκε να σχετίζεται θετικά με την κορτιζόλη και πιο συγκεκριμένα όσο αυξανόταν η ΣΑΠ τόσο αυξανόταν και η κορτιζόλη ($p=0,028$).

Πίνακας 9. Μονοπαραγοντικά Γραμμικά Μεικτά Μοντέλα			
	β^+	SE⁺⁺	P
ΣΑΠ*	0,09	0,04	0,028*
ΔΑΠ	0,05	0,06	0,436
ΜΑΠ	0,09	0,06	0,156
ΚΣ	-0,03	0,06	0,636
T °C	-1,00	1,34	0,454
BMI	0,50	0,59	0,397
Ηλικία	0,06	0,10	0,556
Κάπνισμα			
Όχι (αναφορά)			
Ναι	-3,76	4,10	0,359
Αλλεργίες			
Όχι (αναφορά)			
Ναι	-5,20	6,41	0,417
Συνοδό νόσημα			
Όχι (αναφορά)			
Ναι	2,69	4,27	0,529
Κατανάλωση αλκοόλ			
Όχι (αναφορά)			
Ναι	-0,21	5,69	0,970
*συντελεστής εξάρτησης **τυπικό σφάλμα, * στατιστικά σημαντική διαφορά $p < 0,05$			

Μεταβολές ΣΑΠ

Συνεχίζοντας με τις μεταβολές της ΣΑΠ ξεχωριστά για την κάθε ομάδα (Πίνακας, 10), βρέθηκε ότι οι τιμές της μεταξύ των ασθενών ήταν σημαντικά υψηλότερες :

- το 1^ο 24ώρο στις 8 π.μ. ($p=0,020$),
- στις 8 μ.μ. ($p=0,046$),
- στις 12 π.μ. ($p=0,050$)
- στις 4 π.μ. ($p= 0,002$).

Κατά το 2^ο 24ώρο οι ασθενείς είχαν στατιστικά σημαντική υψηλότερο ΣΑΠ σε σχέση με τους μάρτυρες στις 8 π.μ. ($p=0,007$) και στις 4 μ.μ. ($p=<0,001$).

Το 3^ο 24ώρο στις 8 π.μ. ($p= 0,003$) και στις 4 μ.μ. ($p=0,050$).

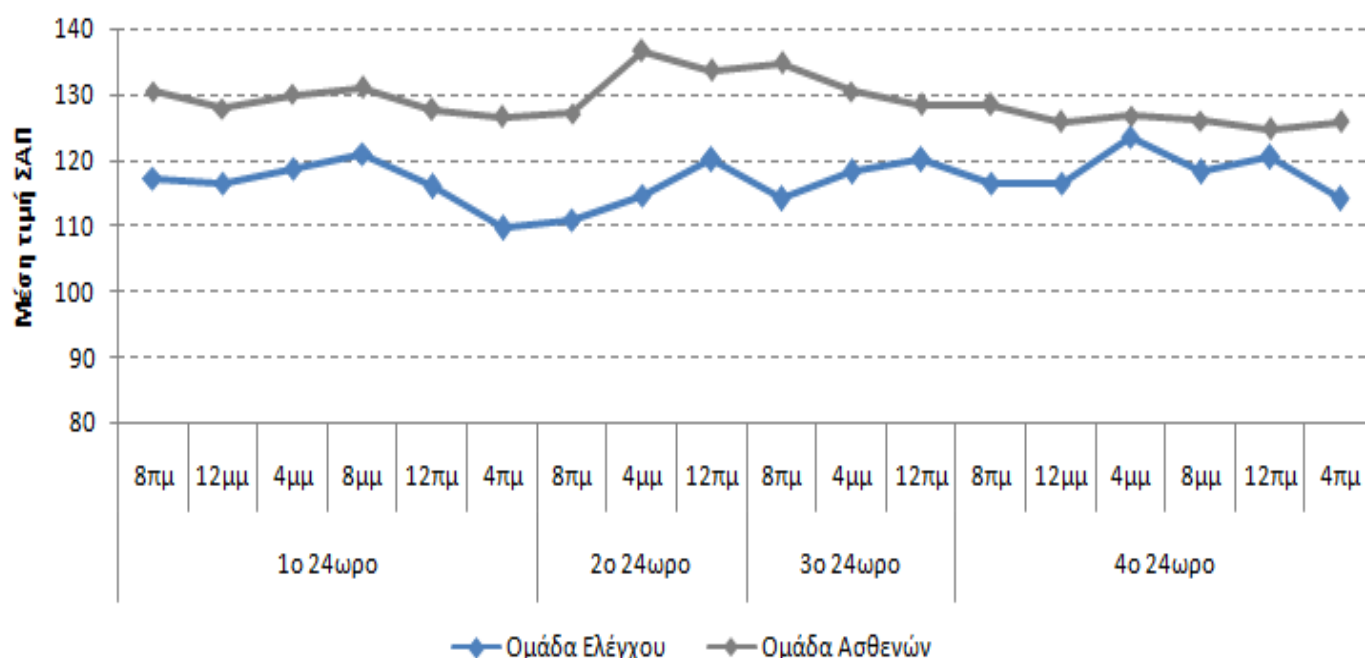
Όσον αφορά στις μεταβολές της ΣΑΠ μεταξύ των μετρήσεων βρέθηκε ότι στην ομάδα ελέγχου σημειώθηκε σημαντική αύξηση ($p=0,037$) το 4^ο 24ώρο όταν στις 12 μ.μ. η ΣΑΠ ανήλθε στο 116,36 ενώ στις 4 μ.μ. αυξήθηκε στο 123,64.

Μεταξύ των ασθενών σημειώθηκε σημαντική αύξηση από την 7^η στην 8^η μέτρηση ($p= 0,007$) και πιο συγκεκριμένα το 2^ο 24ώρο με ΣΑΠ 127,11 στις 8 π.μ. που αυξήθηκε στο 136,58 στις 4 μ.μ.

Στο ακόλουθο πίνακα (Σελ 72), παρουσιάζονται οι μεταβολές ΣΑΠ.

Πίνακας 10. Μετρήσεις ΣΑΠ				
ΣΑΠ		Ομάδα		P Student's t-test
		Ελέγχου	Ασθενών	
		Μέση τιμή ($\pm$ SD)	Μέση τιμή ($\pm$ SD)	
Μέτρηση				
1	1 ^ο 24ωρο – 8 πμ	117,27 (11,26)	130,53 (15,54)	0,020
2	1 ^ο 24ωρο – 12 μμ	116,36 (9,24)	127,89 (18,05)	0,059
3	1 ^ο 24ωρο – 4 μμ	118,64 (10,27)	130 (20,55)	0,099
4	1 ^ο 24ωρο – 8 μμ	120,91 (8,01)	131,05 (14,87)	0,046
5	1 ^ο 24ωρο – 12 πμ	115,91 (4,37)	127,63 (18,59)	0,050
6	1 ^ο 24ωρο – 4 πμ	109,55 (5,22)	126,58 (15,46)	0,002
7	2 ^ο 24ωρο – 8 πμ	110,91 (8,31)	127,11 (17,43)	0,007
8	2 ^ο 24ωρο – 4 μμ	114,55 (8,5)	136,58 (16,84) ^α	<0,001
9	2 ^ο 24ωρο – 12 πμ	120 (7,42)	133,68 (24,14)	0,080
10	3 ^ο 24ωρο – 8 πμ	114,09 (10,68)	134,74 (19,54)	0,003
11	3 ^ο 24ωρο – 4 μμ	118,18 (9,56)	130,53 (18,63)	0,050
12	3 ^ο 24ωρο – 12 πμ	120 (7,75)	128,42 (18,93)	0,172
13	4 ^ο 24ωρο – 8 πμ	116,36 (15,51)	128,42 (17)	0,064
14	4 ^ο 24ωρο – 12 μμ	116,36 (9,77)	125,79 (16,85)	0,102
15	4 ^ο 24ωρο – 4 μμ	123,64 (6,36) ^α	126,84 (19,66)	0,606
16	4 ^ο 24ωρο – 8 μμ	118,18 (6,43)	126,05 (16,63)	0,146
17	4 ^ο 24ωρο – 12 πμ	120,45 (10,6)	124,74 (17,68)	0,473
18	4 ^ο 24ωρο – 4 πμ	114,09 (10,2)	125,79 (18,05)	0,059
^α σημαντική μεταβολή από προηγούμενη μέτρηση				

Στο ακόλουθο Γράφημα 3, παρουσιάζονται οι διακυμάνσεις των επιπέδων ασθενών-μαρτύρων μεταξύ των μετρήσεων.



Γράφημα 3. Μεταβολές ΣΑΠ μεταξύ των ασθενών-μαρτύρων

Κατά τη σύγκριση των τιμών της ΣΑΠ μεταξύ των ημερών ανά χρονική μέτρηση για τις 2 ομάδες ξεχωριστά βρέθηκαν τα ακόλουθα:

- **Μέτρηση στις 8 π.μ.:**
 - Και στις δύο ομάδες (μάρτυρες-ασθενείς) οι τιμές ήταν παρόμοιες και στα 4 24ώρα ($p \geq 0,05$).
- **Μέτρηση στις 12 μ.μ.:**
 - Κατά το 1^ο και 4^ο 24ώρο οι τιμές δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές και στις δύο ομάδες ($p \geq 0,05$).
- **Μέτρηση στις 4 μ.μ.:**
 - Στην ομάδα ελέγχου οι τιμές ήταν σημαντικά χαμηλότερες κατά το 2^ο 24ώρο εν συγκρίσει με το 1^ο και το 3^ο ($p=0,031$ & $p=0,011$ αντίστοιχα).

- Οι τιμές ΣΑΠ το 2^ο 24ώρο για την ομάδα ασθενών ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σύγκριση με αυτές του 4^{ου} ($p=0,020$).
- **Μέτρηση στις 8 μ.μ.:**
 - Παρόμοιες τιμές κατά το 1^ο και 2^ο 24ώρο και για τις δύο ομάδες ($p=>0,05$).
- **Μέτρηση στις 12 π.μ.:**
 - Ενώ στην ομάδα ελέγχου δεν βρέθηκαν διαφοροποιήσεις στις τιμές κατά τη διάρκεια των 4 24ώρων ($p=>0,05$), στην ομάδα ασθενών κατά τη διάρκεια του 2^{ου} 24ώρου οι τιμές ήταν σημαντικά πιο υψηλές σε σχέση με το 4^ο ($p= 0,014$).
- **Μέτρηση στις 4 π.μ.:**
 - Κατά τη διάρκεια του 1^{ου} και 4^{ου} 24ώρου δεν παρουσιάστηκαν διαφοροποιήσεις μεταξύ των δύο ομάδων ($p=>0,05$).

Στον ακόλουθο Πίνακα 11, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των γραμμικών μεικτών μοντέλων με τη ΣΑΠ ως εξαρτημένη μεταβλητή και την ώρα και την ημέρα μέτρησης ως ανεξάρτητες για τις δύο ομάδες ξεχωριστά με τα ακόλουθα αποτελέσματα:

- Για την ομάδα ελέγχου βρέθηκαν:
 - Σημαντικά υψηλότερες τιμές ΣΑΠ στις 4 μ.μ. σε σύγκριση με τις αντίστοιχες στις 8 π.μ.
 - Στις 12 π.μ. οι τιμές σε σύγκριση με τις αντίστοιχες στις 8 π.μ. ήταν σημαντικά υψηλότερες.
 - Σημαντικά πιο χαμηλές τιμές ΣΑΠ στις 4 π.μ. εν συγκρίσει με τις αντίστοιχες στις 8 π.μ.
- Δεν βρέθηκαν διαφοροποιήσεις στις τιμές ΣΑΠ ανάλογα με την ώρα και την ημέρα μέτρησης στην ομάδα των ασθενών.

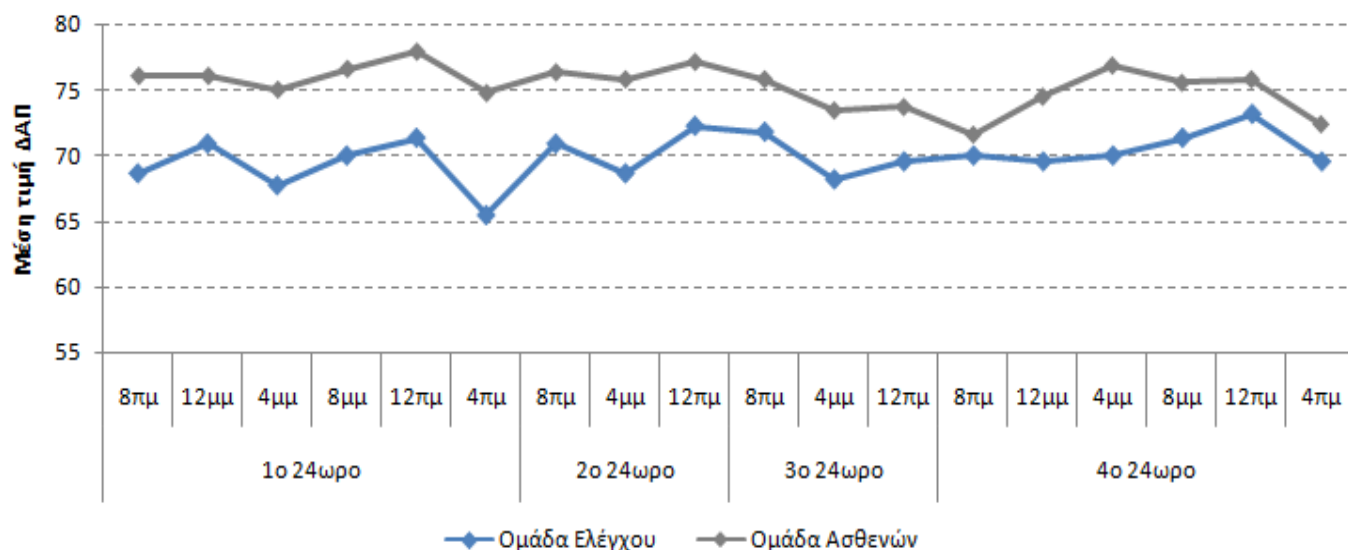
Πίνακας 11. Γραμμικά Μεικτά Μοντέλα ΣΑΠ						
	Ομάδα ελέγχου			Ομάδα ασθενών		
	β^+	SE ⁺⁺	P	β^+	SE ⁺⁺	P
Ωρα						
8 π.μ (αναφορά)						
12 μ.μ	0,49	1,97	0,803	-1,41	2,14	0,512
4 μ.μ	4,09	1,53	0,008	0,65	1,68	0,698
8 μ.μ	3,67	1,98	0,064	0,30	2,18	0,890
12 π.μ	4,43	1,54	0,004	-1,59	1,74	0,362
4 π.μ	-4,05	1,99	0,042	-2,07	2,24	0,356
24ωρο						
1 ^ο (αναφορά)						
2ο	-2,69	1,68	0,110	3,21	1,97	0,103
3ο	-0,42	1,78	0,815	1,97	2,41	0,415
4ο	1,74	1,60	0,277	-2,63	2,77	0,343
*συντελεστής εξάρτησης **τυπικό σφάλμα						

Μεταβολές ΔΑΠ

Προχωρώντας στις μετρήσεις της ΔΑΠ όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 11 βρέθηκε ότι οι τιμές των ασθενών ήταν σημαντικά υψηλότερες από αυτές των μαρτύρων το 1^ο 24ώρα στις 4 π.μ. ($p=0,018$). Δεν βρέθηκε καμία σημαντική μεταβολή στις τιμές ΔΑΠ στο χρόνο παρακολούθησης σε καμία από τις δύο ομάδες.

Πίνακας 11. Μετρήσεις ΔΑΠ				
ΔΑΠ		Ομάδα		P Student's t-test
		Ελέγχου	Ασθενών	
		Μέση τιμή (±SD)	Μέση τιμή (±SD)	
Μέτρηση				
1	1° 24ωρο - 8πμ	68,64 (10,98)	76,05 (9,51)	0,062
2	1° 24ωρο - 12μμ	70,91 (10,44)	76,05 (10,62)	0,209
3	1° 24ωρο - 4μμ	67,73 (11,48)	75 (10,67)	0,091
4	1° 24ωρο - 8μμ	70 (11,62)	76,58 (8,17)	0,080
5	1° 24ωρο - 12πμ	71,36 (9,51)	77,89 (11,1)	0,114
6	1° 24ωρο - 4πμ	65,45 (10,11)	74,74 (9,5)	0,018
7	2° 24ωρο - 8πμ	70,91 (11,36)	76,32 (9,1)	0,163
8	2° 24ωρο - 4μμ	68,64 (10,02)	75,79 (10,71)	0,082
9	2° 24ωρο - 12πμ	72,27 (12,72)	77,11 (12,94)	0,330
10	3° 24ωρο - 8πμ	71,82 (9,02)	75,79 (10,84)	0,314
11	3° 24ωρο - 4μμ	68,18 (11,68)	73,42 (9,44)	0,190
12	3° 24ωρο - 12πμ	69,55 (10,83)	73,68 (9,4)	0,281
13	4° 24ωρο - 8πμ	70 (10,72)	71,58 (9,58)	0,680
14	4° 24ωρο - 12μμ	69,55 (10,6)	74,47 (11,17)	0,246
15	4° 24ωρο - 4μμ	70 (12,65)	76,84 (10,17)	0,115
16	4° 24ωρο - 8μμ	71,36 (10,51)	75,53 (9,56)	0,277
17	4° 24ωρο - 12πμ	73,18 (11,24)	75,79 (10,04)	0,517
18	4° 24ωρο - 4πμ	69,55 (9,61)	72,37 (8,88)	0,422
^a σημαντική μεταβολή από προηγούμενη μέτρηση				

Στο ακόλουθο Γράφημα 4, παρουσιάζονται οι μεταβολές στις τιμές της ΔΑΠ στο χρόνο παρακολούθησης για τις δύο ομάδες ξεχωριστά.



Γράφημα 4. Μεταβολές ΔΑΠ μεταξύ των ασθενών-μαρτύρων

Κατά τη σύγκριση των τιμών ΔΑΠ μεταξύ των ημερών ανά χρονική μέτρηση για την κάθε ομάδα ξεχωριστά βρέθηκαν τα ακόλουθα:

- **Μέτρηση στις 8 π.μ.:**
 - Και για τις δύο ομάδες οι τιμές δεν παρουσίασαν σημαντική διαφοροποίηση και στα 4 24ώρα ($p \geq 0,05$).
- **Μέτρηση στις 12 μ.μ.:**
 - Οι τιμές της ΔΑΠ και στην ομάδα ελέγχου αλλά και στην ομάδα των ασθενών ήταν παρόμοιες στο 1^ο και στο 4^ο 24ώρο ($p \geq 0,05$).
- **Μέτρηση στις 4 μ.μ.:**
 - Οι τιμές της ΔΑΠ και στις δύο ομάδες δεν παρουσίασαν διαφοροποιήσεις σε όλα τα 24ώρα ($p \geq 0,05$).
- **Μέτρηση στις 8 μ.μ.:**
 - Παρόμοιες τιμές και στις δύο ομάδες βρέθηκαν κατά τη διάρκεια του 1^{ου} και 4^{ου} 24ώρου ($p \geq 0,05$).
- **Μέτρηση στις 12 π.μ.:**
 - Ομοίως, δεν βρέθηκε διαφοροποίηση στις τιμές των δύο ομάδων σε όλα τα 24ώρα ($p = 0,05$).

➤ **Μέτρηση στις 4 π.μ.:**

- Στο 1^ο και το 4^ο 24ώρο και στις δύο ομάδες, οι τιμές της ΔΑΠ ήταν παρόμοιες ($p=0,05$).

Σύμφωνα με τα γραμμικά μεικτά μοντέλα με εξαρτημένη μεταβλητή τη ΔΑΠ και ανεξάρτητες την ώρα και την ημέρα μέτρησης (Πίνακας, 12), ούτε στην ομάδα ελέγχου αλλά ούτε και σε αυτή των ασθενών δεν βρέθηκε διαφοροποίηση στις τιμές της ΔΑΠ ανάλογα με την ώρα και την ημέρα μέτρησης.

Πίνακας 12. Γραμμικά Μεικτά Μοντέλα ΔΑΠ						
	Ομάδα ελέγχου			Ομάδα ασθενών		
	β^+	SE⁺⁺	P	β^+	SE⁺⁺	P
Ωρα						
8 π.μ (αναφορά)						
12 μ.μ	-0,08	1,55	0,961	0,26	1,60	0,872
4 μ.μ	-1,70	1,21	0,160	0,28	1,25	0,821
8 μ.μ	0,38	1,57	0,810	1,05	1,61	0,515
12 π.μ	1,25	1,25	0,317	1,19	1,26	0,346
4 π.μ	-2,80	1,61	0,082	-1,45	1,62	0,371
24ωρο						
1ο (αναφορά)						
2ο	1,25	1,40	0,371	0,12	1,38	0,933
3ο	0,49	1,66	0,766	-1,99	1,47	0,178
4ο	1,59	1,83	0,384	-1,58	1,36	0,246
⁺συντελεστής εξάρτησης ⁺⁺τυπικό σφάλμα						

Μετρήσεις ΜΑΠ

Όσον αφορά στις μετρήσεις τις ΜΑΠ, Πίνακας 13, βρέθηκαν σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των δύο ομάδων. Πιο συγκεκριμένα, κατά το 1^ο 24ώρο οι τιμές των ασθενών στις 8 π.μ. (94,21 & 84,85 αντίστοιχα) και στις 8 μ.μ. (94,74 & 86,97 αντίστοιχα) ήταν σημαντικά υψηλότερες από αυτές των μαρτύρων ($p=0,021$ & $0,033$ αντίστοιχα). Κατά τη μέτρηση στις 4 π.μ. του 1^{ου} 24ώρου με στατιστικά σημαντική διαφορά $p=0,002$, ομοίως οι τιμές των

ασθενών ήταν υψηλότερες σε σχέση με αυτές των μαρτύρων (92,02 & 80,15 αντίστοιχα). Κατά το 2^ο 24ώρο η ΜΑΠ των ασθενών ήταν πολύ υψηλότερη στις 8 π.μ. συγκριτικά με τους μάρτυρες (93,25 & 84,24 αντίστοιχα) με στατιστικά σημαντική διαφορά $p=0,024$. Επιπλέον, η ΜΑΠ στις 4 μ.μ. ανήλθε στο 96,05 ενώ των μαρτύρων στο 83,94 με στατιστικά σημαντική διαφορά $p=0,005$. Κατά τη μέτρηση στις 8 π.μ. του 3^{ου} 24ώρου ομοίως οι ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερη τιμή στη ΜΑΠ (95,09) σε σχέση με την αντίστοιχη των μαρτύρων (85,91) ($p=0,025$).

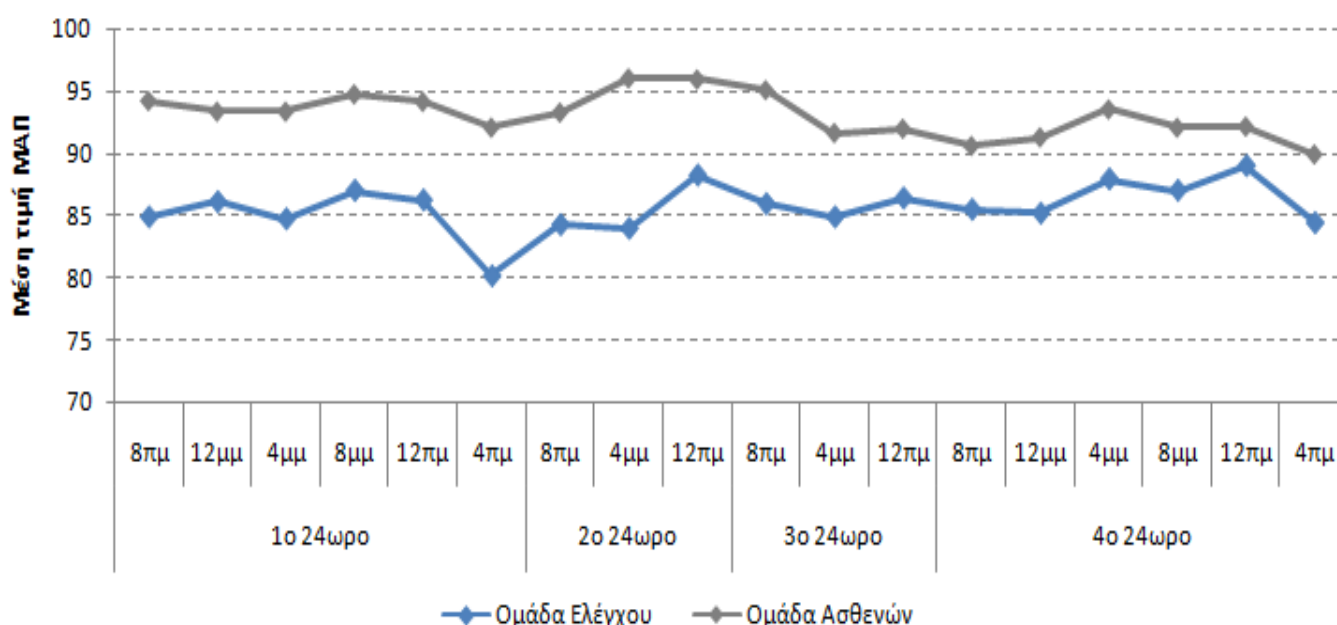
Πίνακας 13. Μετρήσεις ΜΑΠ				
ΜΑΠ		Ομάδα		P Student's t-test
		Ελέγχου	Ασθενών	
		Μέση τιμή ($\pm$ SD)	Μέση τιμή ($\pm$ SD)	
Μέτρηση				
1	1 ^ο 24ωρο – 8 πμ	84,85 (9,79)	94,21 (10,28)	0,021
2	1 ^ο 24ωρο – 12 μμ	86,06 (9,29)	93,33 (11,8)	0,091
3	1 ^ο 24ωρο – 4 μμ	84,7 (10,16)	93,33 (12,55)	0,063
4	1 ^ο 24ωρο – 8 μμ	86,97 (9,03)	94,74 (9,18)	0,033
5	1 ^ο 24ωρο – 12 πμ	86,21 (6,71)	94,12 (13,08)	0,073
6	1 ^ο 24ωρο – 4 πμ	80,15 (7,65) ^α	92,02 (10,1)	0,002
7	2 ^ο 24ωρο – 8 πμ	84,24 (9,56)	93,25 (10,19)	0,024
8	2 ^ο 24ωρο – 4 μμ	83,94 (8,04)	96,05 (11,67)	0,005
9	2 ^ο 24ωρο – 12 πμ	88,18(10,29)	95,96 (15,65)	0,153
10	3 ^ο 24ωρο – 8 πμ	85,91 (8,07)	95,09 (11,24)	0,025
11	3 ^ο 24ωρο – 4 μμ	84,85 (9,79)	91,58 (9,34)	0,072
12	3 ^ο 24ωρο – 12 πμ	86,36 (8,49)	91,93 (11,51)	0,174
13	4 ^ο 24ωρο – 8 πμ	85,45 (10,7)	90,53 (10,94)	0,228
14	4 ^ο 24ωρο – 12 μμ	85,15 (8,86)	91,23 (11,36)	0,139
15	4 ^ο 24ωρο – 4 μμ	87,88 (9,78)	93,51 (12,46)	0,210
16	4 ^ο 24ωρο – 8 μμ	86,97 (7,92)	92,02 (10,51)	0,179
17	4 ^ο 24ωρο – 12 πμ	88,94 (9,38)	92,11 (11,99)	0,459
18	4 ^ο 24ωρο – 4 πμ	84,39 (8,57) ^α	89,83 (11,14)	0,175
^α σημαντική μεταβολή από προηγούμενη μέτρηση				

Αναφορικά με τις μεταβολές της ΜΑΠ στο χρόνο παρακολούθησης, στην ομάδα ελέγχου βρέθηκε:

- Σημαντική μείωση στην τιμή ΜΑΠ μεταξύ τις 12 π.μ. και 4 π.μ. του 1^{ου} 24ώρου δηλαδή από 86,21 μειώθηκε η τιμή στο 80,15 ($p=0,040$)
- Σημαντική μείωση από το 88,94 στο 84,39 κατά το 4^ο 24ώρο μεταξύ των μετρήσεων στις 12 π.μ. και 4 π.μ. ($p=0,026$).

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές μεταξύ των διαδοχικών μετρήσεων για την ομάδα των ασθενών.

Στο ακόλουθο Γράφημα 5, δίνονται οι μεταβολές στις τιμές της ΜΑΠ κατά το χρόνο παρακολούθησης για τις δύο ομάδες.



Γράφημα 5. Μεταβολές ΜΑΠ μεταξύ ασθενών-μαρτύρων

Συγκρίνοντας τις τιμές της ΜΑΠ μεταξύ των ημερών ανά χρονική μέτρηση ξεχωριστά για τις δύο ομάδες βρέθηκαν τα ακόλουθα:

- **Μέτρηση στις 8 π.μ.:**
 - Και στις δύο ομάδες οι τιμές ήταν παρόμοιες και στα 4 24ώρα ($p=>0,05$).

➤ **Μέτρηση στις 12 μ.μ.:**

- Τόσο στην ομάδα μαρτύρων όσο και στην ομάδα ασθενών δεν παρουσιάστηκαν διαφοροποιήσεις μεταξύ των τιμών κατά το 1^ο και 4^ο 24ώρο ($p \geq 0,05$).

➤ **Μέτρηση στις 4 μ.μ.:**

- Χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά ($p > 0,05$) οι τιμές και στις δύο ομάδες ήταν παρόμοιες σε όλα τα 24ώρα.

➤ **Μέτρηση στις 8 μ.μ.:**

- Δεν βρέθηκαν διαφορές στις τιμές του 1^{ου} και 4^{ου} 24ώρου σε καμία από τις δύο ομάδες ($p \geq 0,05$).

➤ **Μέτρηση στις 12 π.μ.:**

- Οι τιμές ΜΑΠ ήταν παρόμοιες και στα 4 24ώρα τόσο στην ομάδα ελέγχου όσο και στην ομάδα των ασθενών ($p = 0,05$).

➤ **Μέτρηση στις 4 π.μ.:**

- Κατά τη διάρκεια του 1^{ου} και 4^{ου} 24ώρου οι τιμές και στις δύο ομάδες ήταν παρόμοιες ($p \geq 0,05$).

Λαμβάνοντας τη ΜΑΠ ως εξαρτημένη μεταβλητή και ως ανεξάρτητες την ώρα και την ημέρα μέτρησης για την κάθε ομάδα ξεχωριστά στα γραμμικά μεικτά μοντέλα, βρέθηκαν τα ακόλουθα (Πίνακας, 14):

➤ **Στην ομάδα ελέγχου:**

- Οι τιμές της ΜΑΠ στις 12 π.μ. ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σύγκριση με τις αντίστοιχες στις 8 π.μ. και
- Σημαντικά χαμηλότερες ήταν οι τιμές στις 4 π.μ. σε σχέση με τις αντίστοιχες στις 8 π.μ.

- Στην ομάδα των ασθενών δεν βρέθηκε σημαντική διαφοροποίηση των τιμών της ΜΑΠ ανάλογα με την ώρα και την ημέρα μέτρησης.

Πίνακας 14. Γραμμικά Μεικτά Μοντέλα ΜΑΠ						
	Ομάδα ελέγχου			Ομάδα ασθενών		
	β^+	SE ⁺⁺	P	β^+	SE ⁺⁺	P
Ωρα						
8 π.μ (αναφορά)						
12 μ.μ	-0,02	1,29	0,991	-0,44	1,47	0,762
4 μ.μ	0,23	1,01	0,822	0,31	1,15	0,789
8 μ.μ	1,48	1,31	0,256	0,66	1,48	0,656
12 π.μ	2,32	1,04	0,026	0,25	1,18	0,829
4 π.μ	-3,20	1,34	0,017	-1,84	1,52	0,225
24ωρο						
1ο (αναφορά)						
2ο	-0,14	1,16	0,907	1,15	1,31	0,381
3ο	0,14	1,38	0,921	-1,04	1,54	0,499
4ο	1,61	1,53	0,293	-2,63	2,77	0,343
⁺ συντελεστής εξάρτησης ⁺⁺ τυπικό σφάλμα						

Μεταβολές ΚΣ

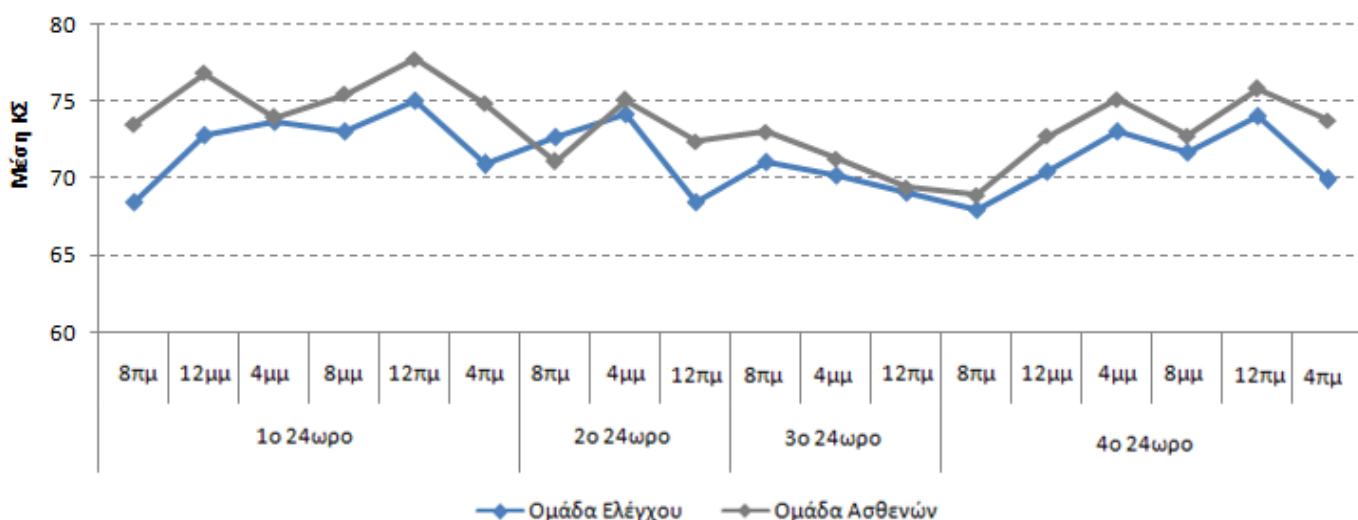
Αναφορικά με τις μεταβολές ΚΣ οι τιμές της δεν παρουσίασαν ιδιαίτερες μεταβολές σε όλες τις μετρήσεις και στις δύο ομάδες (Πίνακας, 15).

Πίνακας 15. Μεταβολές ΚΣ				
ΚΣ		Ομάδα		P Student's t-test
		Ελέγχου	Ασθενών	
		Μέση τιμή (±SD)	Μέση τιμή (±SD)	
Μέτρηση				
1	1 ^ο 24ωρο – 8 πμ	72,82 (9,63)	76,84 (11,07)	0,324
2	1 ^ο 24ωρο – 12 μμ	73,73 (10,93)	73,95 (16,46)	0,969
3	1 ^ο 24ωρο – 4 μμ	73,11 (10,07)	75,47 (12,62)	0,628
4	1 ^ο 24ωρο – 8 μμ	75,09 (10,5)	77,74 (12,64)	0,563
5	1 ^ο 24ωρο – 12 πμ	70,91 (9,39)	74,84 (11,7)	0,350
6	1 ^ο 24ωρο – 4 πμ	68,45 (10,12)	73,53 (13,03)	0,277
7	2 ^ο 24ωρο – 8 πμ	72,73 (8,73)	71,11 (12,71)	0,711
8	2 ^ο 24ωρο – 4 μμ	74,22 (6,2)	75,05 (14,82)	0,874
9	2 ^ο 24ωρο – 12 πμ	68,45 (6,67) ^α	72,42 (15,68)	0,434
10	3 ^ο 24ωρο – 8 πμ	71,09 (8,25)	73 (11,01)	0,622
11	3 ^ο 24ωρο – 4 μμ	70,25 (6,71)	71,26 (10,63)	0,811
12	3 ^ο 24ωρο – 12 πμ	69,09 (9,61)	69,42 (8,59)	0,923
13	4 ^ο 24ωρο – 8 πμ	70,45 (8,05)	72,74 (10,77)	0,547
14	4 ^ο 24ωρο – 12 μμ	73,09 (8,32)	75,11 (10,92)	0,602
15	4 ^ο 24ωρο – 4 μμ	71,67 (8,12)	72,79 (10,72)	0,783
16	4 ^ο 24ωρο – 8 μμ	74,09 (5,77)	75,79 (12,08)	0,666
17	4 ^ο 24ωρο – 12 πμ	69,91 (7,62)	73,79 (10,89)	0,307
18	4 ^ο 24ωρο – 4 πμ	68 (8,68)	68,89 (10,8) ^α	0,817
^α σημαντική μεταβολή από προηγούμενη μέτρηση				

Ωστόσο, αναφορικά με τις μεταβολές της ΚΣ στο χρόνο παρακολούθησης βρέθηκε ότι:

- Στην ομάδα ελέγχου σημειώθηκε σημαντική μείωση ($p=0,004$) κατά το 2^ο 24ώρο μεταξύ των μετρήσεων στις 4 μ.μ., όπου η ΚΣ ανήλθε στο 74,22 και στις 12 π.μ. με την ΚΣ να είναι στο 68,45.
- Στην ομάδα των ασθενών με στατιστικά σημαντική διαφορά $p=0,05$ η ΚΣ μειώθηκε στο 68,89 στις 4 π.μ. του 4^{ου} 24ώρου από την προηγούμενη μέτρηση στις 12 π.μ. που ήταν στο 73,79 κατά το ίδιο 24ώρο.

Στο ακόλουθο Γράφημα 6, δίνονται οι μεταβολές της ΚΣ στο χρόνο παρακολούθησης ξεχωριστά για τις δύο ομάδες.



Γράφημα 6. Μεταβολές ΚΣ μεταξύ ασθενών-μαρτύρων

Κατά τη σύγκριση των τιμών της ΚΣ μεταξύ των ημερών ανά χρονική μέτρηση ξεχωριστά για τις δύο ομάδες βρέθηκαν τα ακόλουθα:

- **Μέτρηση στις 8 π.μ.:**
 - Στην ομάδα ελέγχου οι τιμές ήταν παρόμοιες και στα 4 24ώρα ($p \geq 0,05$).
 - Στην ομάδα των ασθενών οι τιμές κατά το 1^ο 24ώρο ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σύγκριση με αυτές του 2^{ου} ($p=0,046$).
- **Μέτρηση στις 12 μ.μ.:**
 - Παρόμοιες τιμές βρέθηκαν και στις δύο ομάδες κατά το 1^ο και 4^ο 24ώρο ($p \geq 0,05$).

➤ **Μέτρηση στις 4 μ.μ.:**

- Στην ομάδα ελέγχου οι τιμές ήταν παρόμοιες σε όλα τα 24ώρα ($p > 0,05$).
- Για την ομάδα των ασθενών βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερες τιμές στην ΚΣ κατά το 1^ο 24ώρο σε σχέση με αυτές του 3^{ου} ($p = 0,030$).

➤ **Μέτρηση στις 8 μ.μ.:**

- Οι τιμές και στις δύο ομάδες ήταν παρόμοιες στο 1^ο και 4^ο 24ώρο ($p > 0,05$).

➤ **Μέτρηση στις 12 π.μ.:**

- Στην ομάδα ελέγχου δεν παρατηρήθηκε διαφοροποίηση στις τιμές κατά τη διάρκεια όλων των 24ώρων ($p > 0,05$).
- Μεταξύ των ασθενών, κατά τη διάρκεια του 1^{ου} 24ώρου παρατηρήθηκαν σημαντικά υψηλότερες τιμές σε σχέση με το 3^ο 24ώρο ($p = 0,028$).

➤ **Μέτρηση στις 4 π.μ.:**

- Παρόμοιες τιμές βρέθηκαν στην ομάδα ελέγχου στο 1^ο και 4^ο 24ώρο ($p > 0,05$).
- Στην ομάδα των ασθενών, το 1^ο 24ώρο οι τιμές ήταν πολύ υψηλότερες σε σχέση με τις αντίστοιχες του 4^{ου} ($p = 0,031$).

Σύμφωνα με τα γραμμικά μεικτά μοντέλα με εξαρτημένη μεταβλητή την ΚΣ και ανεξάρτητες τη ώρα και την ημέρα μέτρησης για τις δύο ομάδες ξεχωριστά (Πίνακας, 16), ενώ στην ομάδα ελέγχου δεν βρέθηκε διαφοροποίηση των τιμών στις διάφορες χρονικές στιγμές και ημέρες, στην ομάδα των ασθενών βρέθηκε ότι:

- Οι τιμές της ΚΣ στις 4 π.μ. ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε σχέση με αυτές στις 8 π.μ.
- Κατά το 2^ο 24ώρο οι τιμές της ΚΣ ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε σύγκριση με τις αντίστοιχες του 1^{ου}.
- Σημαντικά χαμηλότερες ήταν οι τιμές και στο 3^ο 24ώρο σε σύγκριση με το 1^ο.

Πίνακας 16. Γραμμικά Μεικτά Μοντέλα ΚΣ						
	Ομάδα ελέγχου			Ομάδα ασθενών		
	β^+	SE ⁺⁺	P	β^+	SE ⁺⁺	P
Ωρα						
8 π.μ (αναφορά)						
12 μ.μ	1,49	1,72	0,387	-0,09	1,58	0,956
4 μ.μ	1,65	1,41	0,245	0,24	1,23	0,844
8 μ.μ	2,67	1,72	0,121	2,15	1,59	0,176
12 π.μ	-2,18	1,33	0,101	-0,81	1,24	0,515
4 π.μ	-3,45	1,88	0,065	-3,40	1,59	0,033
24ωρο						
1° (αναφορά)						
2°	-0,44	1,48	0,766	-2,68	1,35	0,046
3°	-1,10	1,49	0,464	-4,32	1,41	0,002
4°	-0,96	1,17	0,385	-2,24	1,22	0,067
⁺ συντελεστής εξάρτησης ⁺⁺ τυπικό σφάλμα						

Μεταβολές T° C

Κατά τη σύγκριση των τιμών T° C μεταξύ των δύο ομάδων βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ πολλών μετρήσεων όπως παρουσιάζονται στον Πίνακα 17. Πιο συγκεκριμένα, κατά το 1° 24ώρο οι ασθενείς είχαν υψηλότερες τιμές στις 8 π.μ. ($p=0,009$), στις 4 μ.μ. ($p=0,026$) καθώς και στις επόμενες μετρήσεις αυτού του 24ώρου. Όσον αφορά στο 2° 24ώρο, ομοίως οι ασθενείς είχαν υψηλότερες μετρήσεις στις 8 π.μ. ($p=0,033$) στις 4 μ.μ. ($p=0,029$) και στις 12 π.μ. ($p=0,004$). Κατά το 3° 24ώρο με στατιστικά σημαντική διαφορά $p=0,017$ οι ασθενείς είχαν υψηλότερη θερμοκρασία 36,3 σε σχέση με το 35,95 των μαρτύρων στις 12 π.μ. Κατά το 4° 24ώρο οι διαφορές μεταξύ των ομάδων εντοπίστηκαν στη μέτρηση στις 4 μ.μ. όταν οι ασθενείς είχαν τιμή 36,42 και οι μάρτυρες 36,1 ($p=0,036$) καθώς και στη μέτρηση στις 4 π.μ. με τιμές 36,31 & 36,01 αντίστοιχα για τις δύο ομάδες ($p=0,039$).

Πίνακας 17. Μετρήσεις T°C				
T°C		Ομάδα		P Student's t-test
		Ελέγχου	Ασθενών	
		Μέση τιμή (±SD)	Μέση τιμή (±SD)	
Μέτρηση				
1	1 ^ο 24ωρο - 8πμ	35,93 (0,9)	36,65 (0,51)	0,009
2	1 ^ο 24ωρο - 12μμ	36,19 (0,54)	36,34 (0,44) ^α	0,411
3	1 ^ο 24ωρο - 4μμ	36,14 (0,59)	36,61 (0,48) ^α	0,026
4	1 ^ο 24ωρο - 8μμ	36,13 (0,6)	36,62 (0,52)	0,025
5	1 ^ο 24ωρο - 12πμ	35,98 (0,52)	36,62 (0,47)	0,002
6	1 ^ο 24ωρο - 4πμ	36,05 (0,62)	36,56 (0,5)	0,018
7	2 ^ο 24ωρο - 8πμ	35,98 (0,56)	36,33 (0,29)	0,033
8	2 ^ο 24ωρο - 4μμ	36,26 (0,41)	36,64 (0,43)	0,029
9	2 ^ο 24ωρο - 12πμ	36,09 (0,34)	36,62 (0,51)	0,004
10	3 ^ο 24ωρο - 8πμ	35,98 (0,44)	36,32 (0,45) ^α	0,054
11	3 ^ο 24ωρο - 4μμ	36,19 (0,47)	36,47 (0,4)	0,090
12	3 ^ο 24ωρο - 12πμ	35,95 (0,45)	36,3 (0,31)	0,017
13	4 ^ο 24ωρο - 8πμ	36,05 (0,68)	36,31 (0,28)	0,143
14	4 ^ο 24ωρο - 12μμ	35,99 (0,66)	36,24 (0,31)	0,164
15	4 ^ο 24ωρο - 4μμ	36,1 (0,45)	36,42 (0,33)	0,036
16	4 ^ο 24ωρο - 8μμ	36,34 (0,48) ^α	36,49 (0,32)	0,292
17	4 ^ο 24ωρο - 12πμ	36,14 (0,49)	36,31 (0,29) ^α	0,241
18	4 ^ο 24ωρο - 4πμ	36,01 (0,43)	36,31 (0,32)	0,039
^α σημαντική μεταβολή από προηγούμενη μέτρηση				

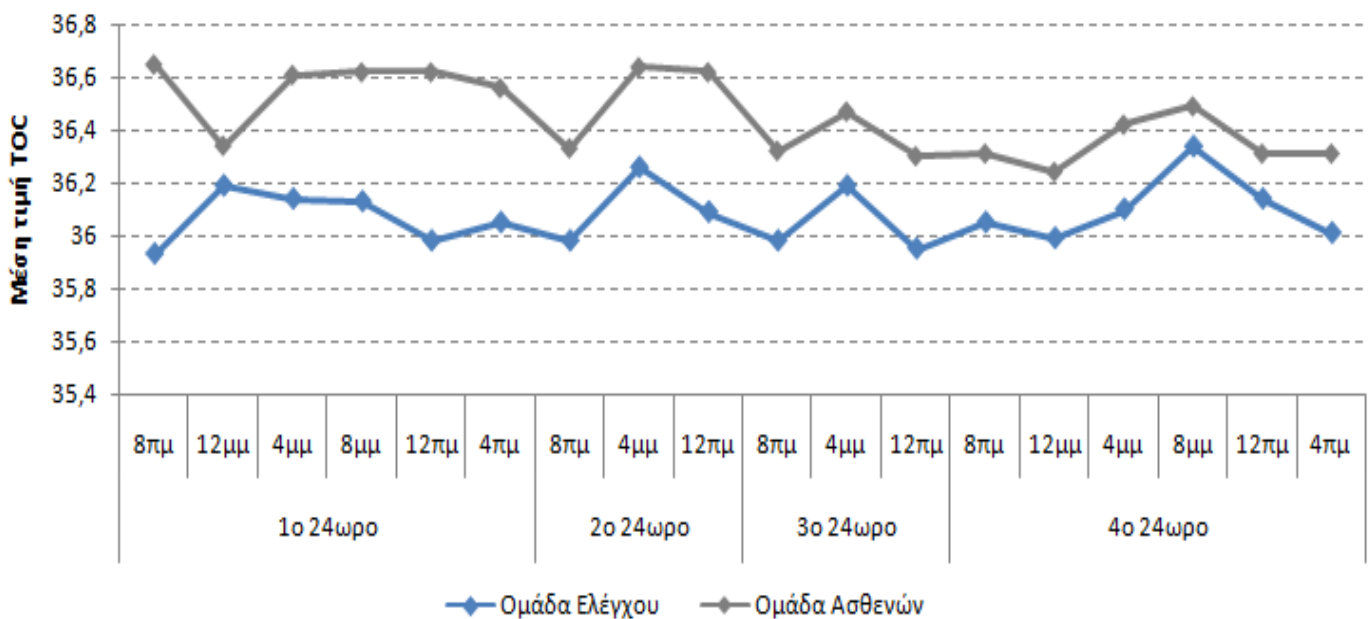
Αναφορικά με τις μεταβολές της T°C στο χρόνο παρακολούθησης βρέθηκαν τα ακόλουθα:

- Στην ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση ($p=0,027$) κατά το 4^ο 24ώρο και πιο συγκεκριμένα στις 4 μ.μ. η τιμή ήταν 36,1 ενώ στις 12 π.μ. αυξήθηκε στο 36,14.

➤ Στην ομάδα των ασθενών παρατηρήθηκε:

- Μείωση από 36,65 σε 36,34 μεταξύ των μετρήσεων 8 π.μ. και 12 μ.μ. του πρώτου 24ώρου ($p=0,006$) αλλά αυξήθηκε η τιμή στο 36,61 στις 4 μ.μ. ($p=0,020$).
- Το 2^ο 24ώρο στις 12 π.μ. η τιμή ήταν 36,62 με σημαντική μείωση $p=0,002$ στις 36,32 στην επόμενη μέτρηση στις 8 π.μ. του επόμενου 24ώρου.
- Σημαντική μείωση ($p=0,019$) βρέθηκε το 4^ο 24ώρο και πιο συγκεκριμένα μεταξύ των μετρήσεων στις 8 μ.μ (36,49) και 12 π.μ. (36,31).

Οι μεταβολές της $T^{\circ}C$ στο χρόνο παρακολούθησης ξεχωριστά για τις δύο ομάδες παρουσιάζονται στο ακόλουθο Γράφημα, 7.



Γράφημα 7. Μεταβολές $T^{\circ}C$ μεταξύ ασθενών-μαρτύρων

Συγκρίνοντας τις τιμές $T^{\circ}C$ μεταξύ των ημερών ανά χρονική μέτρηση ξεχωριστά για τις δύο ομάδες βρέθηκαν τα ακόλουθα:

➤ **Μέτρηση στις 8 π.μ.:**

- Στην ομάδα ελέγχου οι τιμές ήταν παρόμοιες σε όλα τα 24ώρα ($p \geq 0,05$).
- Μεταξύ των ασθενών οι τιμές το 1^ο 24ώρο ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με τις αντίστοιχες του 2^{ου}, 3^{ου} και 4^{ου} ($p = 0,020$, $p = 0,004$ & $p = 0,020$ αντίστοιχα).

➤ **Μέτρηση στις 12 μ.μ.**

- Και στις δύο ομάδες οι τιμές ήταν παρόμοιες κατά τη διάρκεια του 1^{ου} και 4^{ου} 24ώρου ($p \geq 0,05$).

➤ **Μέτρηση στις 4 μ.μ.:**

- Τόσο στην ομάδα ελέγχου όσο και στην ομάδα των ασθενών οι τιμές και στα 4 24ώρα ήταν παρόμοιες ($p \geq 0,05$).

➤ **Μέτρηση στις 8 μ.μ.:**

- Οι τιμές και των δύο ομάδων κατά το 1^ο και 4^ο 24ώρο δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές ($p \geq 0,05$).

➤ **Μέτρηση στις 12 π.μ.:**

- Σημαντικά υψηλότερες τιμές σημειώθηκαν στην ομάδα ελέγχου το 3^ο 24ώρο σε σύγκριση με το 4^ο ($p = 0,006$).
- Στην ομάδα ασθενών οι τιμές ήταν σημαντικά πιο υψηλές το 1^ο 24ώρο σε σύγκριση με τις αντίστοιχες του 3^{ου} και του 4^{ου} ($p = 0,007$ & $0,012$ αντίστοιχα. Επιπλέον, οι τιμές του 2^{ου} 24ώρου ήταν κατά πολύ πιο υψηλές σε σχέση με αυτές του 3^{ου} και του 4^{ου} ($p = 0,007$ & $0,013$ αντίστοιχα).

➤ **Μέτρηση στις 4 π.μ.:**

- Κατά το 1^ο και 4^ο 24ώρο δεν παρατηρήθηκαν διαφοροποιήσεις στις τιμές τόσο για την ομάδα ελέγχου όσο και για αυτή των ασθενών ($p \geq 0,05$).

Σύμφωνα με τα γραμμικά μεικτά μοντέλα με εξαρτημένη μεταβλητή την $T^{\circ}C$ και ανεξάρτητες την ώρα και την ημέρα μέτρησης για τις δύο ομάδες ξεχωριστά, βρέθηκαν τα ακόλουθα (Πίνακας, 18):

➤ Για την ομάδα ελέγχου βρέθηκε ότι:

- Οι τιμές στις 4 μ.μ. είχαν σημαντική αύξηση σε σχέση με αυτές στις 8 π.μ.
- Οι τιμές στις 8 μ.μ. ήταν σημαντικά πιο υψηλές σε σύγκριση με τις αντίστοιχες στις 8 π.μ.

➤ Μεταξύ των ασθενών:

- Στις 4μ.μ. οι τιμές ήταν κατά πολύ πιο αυξημένες εν συγκρίσει με τις αντίστοιχες στις 8 π.μ.
- Κατά το 3^ο 24ώρο παρατηρήθηκαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές σε σχέση με αυτές του 1^{ου}.
- Οι τιμές του 4^{ου} 24ώρου ήταν κατά πολύ πιο χαμηλές σε σχέση με τις αντίστοιχες του 1^{ου} 24ώρου.

Πίνακας 18. Γραμμικά Μεικτά Μοντέλα T°C						
	Ομάδα ελέγχου			Ομάδα ασθενών		
	β ⁺	SE ⁺⁺	P	β ⁺	SE ⁺⁺	P
Ωρα						
8 π.μ (αναφορά)						
12 μ.μ	0,12	0,08	0,119	-0,13	0,07	0,083
4 μ.μ	0,19	0,06	0,001	0,13	0,06	0,024
8 μ.μ	0,26	0,08	0,001	0,14	0,07	0,057
12 π.μ	0,05	0,06	0,357	0,06	0,06	0,299
4 π.μ	0,05	0,08	0,481	0,02	0,07	0,831
24ωρο						
1 ^ο (αναφορά)						
2 ^ο	0,08	0,06	0,248	-0,06	0,06	0,320
3 ^ο	0,00	0,07	0,974	-0,22	0,07	0,001
4 ^ο	0,03	0,07	0,601	-0,22	0,06	<0,001
*συντελεστής εξάρτησης **τυπικό σφάλμα						

Συζήτηση

Το κύριο εύρημα αυτής της παρούσας προοπτικής μελέτης κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της ήπιας ΚΕΚ είναι ότι οι ασθενείς που παρακολουθήθηκαν για 4 διαδοχικές ημέρες έχουν αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης και ζωτικών σημείων. Επίσης, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα κορτιζόλης σιέλου, ζωτικών σημείων και των βαθμολογιών στις Κλίμακες Ύπνου σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Συνολικά, οι ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης σιέλου συγκριτικά με τους μάρτυρες. Σε συμφωνία τόσο με τις παλαιότερες όσο και με τις πιο πρόσφατες μελέτες, τα αποτελέσματα της παρούσης υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς με ΚΕΚ έχουν αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης ορού αίματος και σιέλου αντίστοιχα (Lompart-Pou et al, 2010; Skoglund et al, 2012).

Ο άξονας ΥΥΕ είναι πιθανώς η πιο μελετημένη ενδοκρινική λειτουργία στους ασθενείς με οξεία ΚΕΚ. Οι εν λόγω ασθενείς συνήθως χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα κορτιζόλης. Τα υψηλά αυτά επίπεδα ενδέχεται να εμμένουν έως και 15 ημέρες μετά τον τραυματισμό και είναι σημαντικά ως προς τη διατήρηση του αγγειακού τόνου και της ενδοθηλιακής ακεραιότητας καθώς και για την ενίσχυση των αγγειοσυσταλτικών δράσεων των κατεχολαμινών. Αρχικά, η αύξηση της κορτιζόλης ελέγχεται από τη φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH). Σε αργότερο στάδιο άλλες ουσίες, συμπεριλαμβανομένων των κυτοκινών ή των κατεχολαμινών, δρουν ως μεσολαβητές. Η ημερήσια μεταβολή της κορτιζόλης ενδεχομένως διατηρείται ή καταργείται (Dimopoulou & Tsagarakis, 2005).

Στην παρούσα μελέτη, βρέθηκε ότι η ημερήσια μεταβολή της κορτιζόλης διατηρήθηκε αλλά σε υψηλότερα επίπεδα και ενδεχομένως υπάρχει μια σχέση μεταξύ της ήπιας ΚΕΚ και της δυναμικής της κορτιζόλης σιέλου (Grima et al, 2016). Αυτό επίσης υποστηρίζεται από τη μελέτη των Skoglund et al (2012). Ωστόσο, για τις ημέρες 2 και 3, η κορύφωση στις 8:00 πμ είναι αναμενόμενη αφού και για τις δύο ημέρες υπάρχουν μόνο 3 σημεία μέτρησης ανά 24ώρο. Η κορτιζόλη πρέπει να αυξάνεται κατά την έναρξη της

οξείας φάσης εφόσον οι ασθενείς εκτίθενται σε κανονικούς κύκλους φωτός-σκοταδιού, όπως συνέβη για τους συμμετέχοντες στην παρούσα. Από την άλλη πλευρά, σε μία ανασκόπηση, προτάθηκε ότι οι υψηλότερες τιμές κορτιζόλης συσχετίζονται με πιο σοβαρό τραυματισμό και δυσμενή κλινική έκβαση, αλλά προτάθηκε επίσης ότι οι χαμηλότερες τιμές κορτιζόλης αφορούν τους ασθενείς σε βαριά κατάσταση που έχουν δυσλειτουργία του εγκεφαλικού στελέχους ή είναι κλινικά νεκροί. Άλλες μελέτες δεν έχουν βρει παρόμοιες συσχετίσεις (Dimorouloy & Tsagarakis, 2005). Λόγω του ότι οι ασθενείς της παρούσας μελέτης είχαν ήπια ΚΕΚ, είναι λογικό να υποτεθεί ότι ο άξονας ΥΥΕ ενεργοποιήθηκε επηρεάζοντας τις τιμές της κορτιζόλης και τα ζωτικά σημεία. Μια ανασκόπηση υποστηρίζει ότι ακόμη και το ψυχολογικό στρες που σχετίζεται με την ήπια ΚΕΚ ενδεχομένως ενεργοποιεί τον ΥΥΕ (Bay & Liberzon, 2009).

Οι διακυμάνσεις των φυσιολογικών παραμέτρων, συμπεριλαμβανομένων της ΑΠ και του ΚΡ, που παρατηρήθηκαν στην παρούσα, πιθανώς να υποδηλώνουν ότι η δραστηριότητα του αυτόνομου κεντρικού συστήματος (ΑΚΣ) επηρεάστηκε από την ήπια ΚΕΚ προκαλώντας την υπερδραστηριότητα του άξονα ΥΥΕ. Ακόμη και σε ασθενείς που βρίσκονται σε εμμένουσα φυτική κατάσταση παρατηρείται δυσλειτουργία του άξονα ΥΥΕ. Στη μελέτη των Pattoneri et al (2005), στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με φυσιολογική ένταση, η ΣΑΠ, ΔΑΠ και ο ΚΡ χαρακτηρίζονταν από ένα κirkάδιο μοτίβο με υψηλότερες τιμές ΑΠ και ΚΡ κατά τη διάρκεια της ημέρας και χαμηλότερη πίεση και βραδυκαρδία κατά τη διάρκεια της νύχτας. Ένας σημαντικός φυσιολογικός μηχανισμός πίσω από το ημερήσιο μοτίβο της ΑΠ και του ΚΡ είναι η επιρροή της διακύμανσης ημέρας-νύχτας στο ΑΚΣ, το οποίο επηρεάζεται από διάφορους εγγενείς και εξωγενείς παράγοντες. Τα αποτελέσματα της παρούσας υποδηλώνουν ότι το ημερήσιο μοτίβο των φυσιολογικών παραμέτρων στην ήπια ΚΕΚ διατηρήθηκε, αλλά σε αυξημένα επίπεδα.

Στην παρούσα μελέτη, ο άξονας ΥΥΕ πιθανώς επηρεάστηκε από τον τραυματισμό οδηγώντας σε υψηλή διέγερση του υποθαλάμου καταλήγοντας σε υψηλότερες τιμές των φυσιολογικών παραμέτρων (Pattoneri et al, 2005). Με άλλα λόγια, οι αυξημένες φυσιολογικές παράμετροι που παρατηρήθηκαν

στους ασθενείς με ήπια ΚΕΚ αποτελούν την έκφραση της φυσιολογικής προσαρμογής σε ένα στρεσογόνο ερέθισμα, όπως η ήπια ΚΕΚ (Tsigos et al, 2016).

Η στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας ελέγχου και των ασθενών με ήπια ΚΕΚ αναφορικά με τον αιματοκρίτη πιθανώς να υποδηλώνει ήπια απώλεια αίματος ή αιμοαραίωση λόγω της χορήγησης ενδοφλέβιων υγρών. Η απώλεια αίματος μπορεί να σχετίζεται σημαντικά με χαμηλότερα PLT όπως βρέθηκε στους ασθενείς της παρούσας. Επίσης, η σημαντική αύξηση των WBC και των Ουδετερόφιλων στους ασθενείς της παρούσας μελέτης ενδεχομένως να οφείλονται σε μια φλεγμονώδη αντίδραση λόγω στρες ως απόκριση στον τραυματισμό, γεγονός που συνάδει με τις σημαντικές διαφορές που παρατηρήθηκαν στα επίπεδα ινωδογόνου και CRP (Liao et al, 2013).

Η ήπια ΚΕΚ επηρέασε τις υποκειμενικές μετρήσεις ύπνου, υποδηλώνοντας περισσότερα συμπτώματα υπνηλίας και αϋπνίας, όπως βρέθηκε τόσο από τις διαφορές των βαθμολογιών των κλιμάκων Αϋπνίας Αθηνών και Υπνηλίας Erworth μεταξύ των δύο ομάδων κατά την έναρξη όσο και από τη βελτίωση των βαθμολογιών αυτών των κλιμάκων στην ημέρα 4 μεταξύ των ασθενών με ήπια ΚΕΚ. Αυτό το εύρημα επιβεβαιώνεται και σε άλλες μελέτες μεταξύ ασθενών με ΚΕΚ, υποδηλώνοντας διαταραχές ύπνου που εκδηλώνονται με αϋπνία κατά τη διάρκεια της νύχτας και επακόλουθη υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, ευρήματα που βρίσκονται σε συμφωνία με άλλες μελέτες (Grima et al, 2016; Zhanfeng et al, 2019; Orff et al, 2009).

Οι διαφορές των διακυμάνσεων των επιπέδου κορτιζόλης σιέλου με προγενέστερες μελέτες μπορούν να εξηγηθούν, τουλάχιστον εν μέρει, λόγω των διαφορετικών εργαστηριακών συνθηκών και τεχνολόγων, των διαφορετικών πρωτοκόλλων μελέτης καθώς και των διαφορών αναφορικά με το φυσιολογικό εύρος που λαμβάνεται υπόψη καθώς και τη χρήση διαφορετικών εργαλείων λήψης σιέλου. Επιπλέον, μια ακόμη εξήγηση είναι οι διαφορές στη βαρύτητα της νόσου αφού στην παρούσα συμπεριελήφθησαν μόνο ασθενείς με ήπια ΚΕΚ (GCS=13-15) σε αντίθεση με τη μελέτη του Poll στην οποία συμμετείχαν μόνο υγιή άτομα αλλά και με τη μελέτη των Skoglund

et al στην οποία συμμετείχαν μόνο ασθενείς με σοβαρό τραυματισμό (Bensalah et al, 2018; Skoglund et al, 2012).

Στην παρούσα μελέτη, έγινε χρήση μη επεμβατικών διαδικασιών συλλογής δειγμάτων κορτιζόλης σιέλου που επέτρεψαν τους συμμετέχοντες να συλλέξουν τα δείγμα αξιόπιστα στην οικία τους. Η διαδικασία αυτή είναι λιγότερο στρεσογόνος από τον συνήθη τρόπο συλλογής σε νοσοκομειακό θάλαμο, γεγονός που αποτελεί ένα σημαντικό πλεονέκτημα από τις αντίστοιχες μελέτες που μετρούν τα επίπεδα κορτιζόλης (Turpeinen et al, 2013). Η κορτιζόλη διαχέεται στη σιέλο ανεξάρτητα από τη ροή σιέλου και τα επίπεδα κορτιζόλης σιέλου προσφέρουν την ευκαιρία να εκτιμηθούν οι δυναμικές αλλαγές του ΥΥΕ. Η ανάλυση της σιέλου εκτιμά γρήγορα και με ακρίβεια τη συγκέντρωση της κορτιζόλης στο πλάσμα (El-Farhan et al, 2017) και προσφέρει τη δυνατότητα εντοπισμού των αλλαγών του ρυθμού της αναφορικά με την ταχεία διακύμανση της, γεγονός που είναι σημαντικό σε μελέτες όπως η παρούσα. Επιπλέον, τα επίπεδα της κορτιζόλης σιέλου παρέχουν μια εκτίμηση της αδέσμευτης κορτιζόλης δηλαδή του κλάσματος ελεύθερης κορτιζόλης (Skoglund et al, 2012). Η μέτρηση της κορτιζόλης σιέλου, έναντι της μέτρησης των επιπέδων μελατονίνης, είναι και η καινοτομία της παρούσας μελέτης, διότι είναι η πρώτη μελέτη που μελετά στην Ελλάδα τις διαταραχές ύπνου και των ζωτικών σημείων μέσω της κορτιζόλης σιέλου.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, βρέθηκε ότι υπήρχε σημαντική αύξηση στις μετρήσεις των επιπέδων κορτιζόλης και των ζωτικών σημείων, πιθανώς λόγω της ενεργοποίησης του άξονα ΥΥΕ και του ΑΚΣ.

Η παρούσα μελέτη παρέχει στοιχεία για τα κάτωθι:

1. Οι ασθενείς με ήπια ΚΕΚ ακολουθούν έναν εμμένον ημερήσιο ρυθμό, όπως βρέθηκε από τις μετρήσεις της κορτιζόλης σιέλου που ήταν αυξημένες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.
2. Οι φυσιολογικές παράμετροι, δηλαδή τα ζωτικά σημεία, επίσης ακολουθούν έναν εμμένον ημερήσιο ρυθμό με αυξημένα επίπεδα.
3. Η ήπια ΚΕΚ επηρεάζει τον ύπνο βάσει των βαθμολογιών στις κλίμακες Αϋπνίας Αθηνών και Υπνηλίας Epworth δείχνοντας όμως βελτίωση την ημέρα 4 μεταξύ των ασθενών.

Περιορισμοί

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης θα πρέπει να ερμηνεύονται εντός ενός πλαισίου ορισμένων περιορισμών. Η μελέτη θα μπορούσε να είχε ωφεληθεί από ένα μεγαλύτερο δείγμα ασθενών με διαφορετικής βαρύτητας νόσου, την ACTH ορού αλλά και από μια καλύτερη υποκειμενική και αντικειμενική εκτίμηση του στρες. Λόγω του ότι το δείγμα ήταν μικρό δεν ήταν δυνατή η διόρθωση συγχυτικών παραγόντων (π.χ. ύπαρξη πόνου ή άλλων παραγόντων που σχετίζονται με το στρες συμπεριλαμβανομένης της βαρύτητας της ήπιας ΚΕΚ). Υπάρχουν στοιχεία ότι η απελευθέρωση της κορτιζόλης στην οξεία νόσο ευνοείται από μηχανισμούς ανεξάρτητους από την ACTH όπως οι νευρώνες, τα νευροπεπτίδια, οι κυτοκίνες και τα στεροειδή γονάδων, που ρυθμίζουν την λειτουργία του άξονα ΥΥΕ στο επίπεδο της υπόφυσης ή των επινεφριδίων (Herman et al, 2016). Οι αντικειμενικές μετρήσεις του στρες μέσω της εξέτασης των στρεσογόνων παραγόντων και της μέτρησης των επιπέδων των κατεχολαμινών, ιδιαίτερα κατά την έναρξη έτσι ώστε να υπάρχει ένα συγκεκριμένο πλαίσιο για τα επίπεδα της κορτιζόλης που βρέθηκαν στην παρούσα, θα ήταν χρήσιμες. Επιπροσθέτως,

η μελέτη θα μπορούσε να βελτιωθεί μέσω της χρήσης κεντρικής θερμοκρασία σώματος (Motohashi et al, 1987; Korompeli et al, 2019). Επίσης, η ημερήσια έκκριση της ελεύθερης κορτιζόλης (nmol/24h) που μετράται μέσω των ούρων θα ήταν χρήσιμη. Άλλος ένας αναπόφευκτος περιορισμός της παρούσης ήταν ότι η κορτιζόλη δεν μετρήθηκε προ του τραυματισμού.

Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών ακόμη και με ήπια ΚΕΚ βιώνουν μακροχρόνιο πόνο, διαταραχές ύπνου και ψυχικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της μετατραυματικής αγχώδους διαταραχής και σοβαρής κατάθλιψης (Maas et al, 2017), παράγοντες που μπορούν να επιπλέξουν την ερμηνεία των φυσιολογικών μετρήσεων.

Μελλοντικά ζητήματα

Τα ευρήματα της παρούσης υποδηλώνουν ότι υπάρχει ανάγκη διερεύνησης του κατά πόσο οι αλλαγές της κορτιζόλης σιέλου και των ζωτικών σημείων οφείλονται στην ενεργοποίηση του ΑΚΣ λόγω του στρες ή του τραυματισμού ή και των δύο, μέσω της μέτρησης της μελατονίνης, των κατεχολαμινών ή άλλων διαμεσολαβητών. Θα ήταν χρήσιμο να μετρηθούν τα επίπεδα του στρες αντικειμενικά και υποκειμενικά, συμπεριλαμβάνοντας τα επίπεδα κατεχολαμινών. Επίσης, υπάρχει η ανάγκη διερεύνησης του εάν θα πρέπει να υπάρχουν θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως ο έλεγχος του πόνου, η χρήση β-αποκλειστών για την ενεργοποίηση του ΑΚΣ και η χορήγηση αγχολυτικών. Επιπλέον, πιθανών να υπάρχει η ανάγκη για μεγαλύτερης διάρκειας κλινικής και εργαστηριακής παρακολούθησης που θα συμπεριλαμβάνει την ποιότητα και την ποσότητα του ύπνου.

Προτείνεται μια εκτεταμένη διαχρονική προσέγγιση. Με την φάση ανάρρωσης να ορίζεται στους 3 μήνες μετά την ΚΕΚ μεταξύ ασθενών που επιβίωσαν, η παράταση της μελέτης έτσι ώστε να συμπεριλαμβάνει τις 30 ημέρες μετά την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο, έτσι ώστε να ελεγχθεί η κατάσταση των επινεφριδίων και η γενική λειτουργία της υπόφυσης, (Bensalah et al, 2018) θα ήταν χρήσιμη. Οι μελέτες που αφορούν τις συνέπειες της ήπιας ΚΕΚ χαρακτηρίζονται από προκλήσεις όσον αφορά

την εφαρμογή των ευρημάτων στην πράξη. Υπάρχουν πολύ περιορισμένες γνώσεις, που θα ήταν επιστημονικώς πολύτιμες, αναφορικά με το προφίλ κιρκάδιων ρυθμών της κορτιζόλης και των ζωτικών σημείων μεταξύ ασθενών με ήπια ΚΕΚ στους κλινικούς χώρους αλλά και στις δομές παροχής φροντίδας (Wickwire et al, 2018). Τόσο από την παρούσα αλλά και από άλλες μελέτες είναι ξεκάθαρο ότι η ήπια ΚΕΚ έχει επιπτώσεις στον ύπνο, αλλά το ζήτημα περιπλέκεται όταν ληφθεί υπόψη ότι ο ύπνος με τη σειρά του έχει πολλαπλές επιπτώσεις στην υγεία του ασθενούς που αναρρώνει.

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΚΙΡΚΑΔΙΩΝ ΡΥΘΜΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΚΑΚΩΣΕΙΣ
ΕΛΕΝΗ ΔΑΝΕΒΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι οι διακυμάνσεις της κορτιζόλης και των ζωτικών σημείων μπορούν να εκδηλωθούν κατά τη διάρκεια της πορείας της ήπιας Κρανιοεγκεφαλικής Κάκωσης (ήπια ΚΕΚ).

Σκοπός: Η διερεύνηση των διακυμάνσεων της κορτιζόλης και των ζωτικών σημείων κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της ήπιας ΚΕΚ μεταξύ νοσηλευομένων ασθενών.

Μέθοδος: 30 συμμετέχοντες (19 ασθενείς με ήπια ΚΕΚ και 11 ως ομάδα ελέγχου) εξετάστηκαν για τις διακυμάνσεις της δυναμικής της κορτιζόλης σιέλου, του καρδιακού ρυθμού (ΚΡ), της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ), της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ), της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ) και της θερμοκρασίας σώματος για 4 διαδοχικές ημέρες. Επίσης, οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν την Κλίμακα Αϋπνίας Αθηνών και την Κλίμακα Υπνηλίας Erworth προκειμένου να εντοπισθούν τυχόν διαταραχές ύπνου.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς είχαν αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (μέγιστα επίπεδα στις 8 πμ και χαμηλότερα επίπεδα στις 12 πμ), καθώς και αυξημένα επίπεδα για τις περισσότερες φυσιολογικές παραμέτρους. Η ΜΑΠ ήταν σημαντικά υψηλότερη μεταξύ των ασθενών καθ' όλη την περίοδο μετρήσεων και η Θερμοκρασία σώματος ήταν αυξημένη στους ασθενείς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου σε σχεδόν όλες τις μετρήσεις της πρώτης και της δεύτερης ημέρας. Ο μέσος ΚΡ είχε μια αυξητική τάση μεταξύ των ασθενών χωρίς όμως σημαντική στατιστική διαφορά. Οι βαθμολογίες υπνηλίας και αϋπνίας αρχικά ήταν σημαντικά υψηλότερες στους

ασθενείς σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, αλλά η διαφορά εξομαλύνθηκε έως την ημέρα 4.

Συμπεράσματα: Η αύξηση των απόλυτων τιμών της κορτιζόλης και των ζωτικών σημείων υποδηλώνει ότι κατά την οξεία φάση της ήπιας ΚΕΚ ενεργοποιείται μια στρεσογόνος διαδικασία που ενδεχομένως επηρεάζει την ποιότητα ύπνου.

Λέξεις-κλειδιά: θερμοκρασία σώματος, αρτηριακή πίεση, διακυμάνσεις, καρδιακός ρυθμός, επίπεδα κορτιζόλης σιέλου, κρανιοεγκεφαλική κάκωση

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

FACULTY OF NURSING

POSTGRADUATE PROGRAM

DOCTORAL DISSERTATION

CHANGES IN CIRCADIAN RHYTHM IN PATIENTS WITH
CRANIOCEREBRAL INJURIES

BY ELENI DANEVA

SUMMARY

Background: Evidence suggests that circadian rhythm of cortisol and vital signs can emerge during the course of mild Traumatic Brain Injury (mTBI).

Objective: To investigate circadian rhythm of cortisol and vital signs during the acute phase of mTBI in hospitalised patients.

Methods: 30 participants (19 patients with mTBI and 11 controls) were examined for saliva cortisol dynamics, Heart Rate (HR), Systolic Arterial Pressure (SAP), Diastolic Arterial Pressure (DAP), Mean Arterial Pressure (MAP) and Body Temperature (BT) fluctuations for four consecutive days. In order to check for sleep quality and insomnia problems, the Athens Insomnia Scale (AIS) and Epworth Sleepiness Scale (ESS) was completed by controls and patients.

Results: Patients showed elevated levels of cortisol relative to controls (peak at 8 am and lowest levels at 12 am), as well as for most physiological parameters. MAP was significantly higher for patients throughout the measurement period, and BT was elevated for patients relative to controls at almost all measurements of the first and second day. Mean HR tended to track at non-significantly higher

levels for the mTBI group. Patients' sleepiness and insomnia values (ESS and AIS) were initially significantly higher relative to controls but the difference dissipated by day 4.

Conclusion: The increase in absolute values of cortisol and vital signs measurements, indicates that in the acute phase of mTBI, a stressful process is activated which may affect sleep quality as well.

Keywords: body temperature, blood pressure, fluctuations, heart rate, saliva cortisol levels, traumatic brain injury

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Adan, A., & Almirall, H. (1991). Horne & Östberg morningness-eveningness questionnaire: A reduced scale. *Personality and Individual Differences*, 12(3), 241–253. [https://doi.org/10.1016/0191-8869\(91\)90110-W](https://doi.org/10.1016/0191-8869(91)90110-W)
- Albrecht-Anoschenko, J., Uhl, E., Gilsbach, J. M., Kreitschmann-Andermahr, I., & Rohde, V. (2005). Head injury after a fall on stairs: Poorer prognosis in inebriated patients? *Zentralblatt Fur Neurochirurgie*, 66(2), 59–62. <https://doi.org/10.1055/s-2005-836487>
- Andelic, N., Sigurdardottir, S., Brunborg, C., & Roe, C. (2008). Incidence of hospital-treated traumatic brain injury in the Oslo population. *Neuroepidemiology*, 30(2), 120–128. <https://doi.org/10.1159/000120025>
- Andersson, E. E., Bedics, B. K., & Falkmer, T. (2011). Mild traumatic brain injuries: A 10-year follow-up. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 43(4), 323–329. <https://doi.org/10.2340/16501977-0666>
- Arendt, J. (1998). Melatonin and the pineal gland: influence on mammalian seasonal and circadian physiology. *Reviews of Reproduction*, 3(1), 13–22. <https://doi.org/10.1530/ror.0.0030013>
- Ashman, T. A., Schwartz, M. E., Cantor, J. B., Hibbard, M. R., & Gordon, W. A. (2004). Screening for substance abuse in individuals with traumatic brain injury. *Brain Injury*, 18(2), 191–202. <https://doi.org/10.1080/0269905031000149506>
- Ayalon, L., Borodkin, K., Dishon, L., Kanety, H., & Dagan, Y. (2007). Circadian rhythm sleep disorders following mild traumatic brain injury. *Neurology*, 68(14), 1136–1140. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000258672.52836.30>
- Ayas, N. T., White, D. P., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Speizer, F. E., Malhotra, A., & Hu, F. B. (2003). A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Archives of Internal Medicine*, 163(2), 205–209. Retrieved from

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12546611>

- Baker, S. P., O'Neill, B., Haddon, W., & Long, W. B. (1974). The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *The Journal of Trauma*, 14(3), 187–196. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4814394>
- Bay EH, Liberzon I.(2009). Early stress response: A vulnerability framework for functional impairment following mild traumatic brain injury. *Research and Theory for Nursing Practice*;23(1):42-61. doi:10.1891/1541-6577.23.1.42
- Bell-Pedersen, D., Cassone, V. M., Earnest, D. J., Golden, S. S., Hardin, P. E., Thomas, T. L., & Zoran, M. J. (2005). Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms. *Nature Reviews. Genetics*, 6(7), 544–556. <https://doi.org/10.1038/nrg1633>
- Bensalah M, Donaldson M, Aribi Y, et al. (2018). Cortisol evaluation during the acute phase of traumatic brain injury—A prospective study. *Clinical Endocrinology*;88(5):627-636. doi:10.1111/cen.13562
- Bohle, P., Tilley, A. J., & Brown, S. (2001). Psychometric evaluation of the Early/Late Preferences Scale. *Ergonomics*, 44(10), 887–900. <https://doi.org/10.1080/00140130110064694>
- Bolige, A., Hagiwara, S., Zhang, Y., & Goto, K. (2005). Circadian G2 Arrest as Related to Circadian Gating of Cell Population Growth in *Euglena*. *Plant and Cell Physiology*, 46(6), 931–936. <https://doi.org/10.1093/pcp/pci100>
- Bombardier, C. H., Temkin, N. R., Machamer, J., & Dikmen, S. S. (2003). The natural history of drinking and alcohol-related problems after traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 84(2), 185–191. <https://doi.org/10.1053/apmr.2003.50002>
- Bor-Seng-Shu, E., Figueiredo, E. G., Amorim, R. L. O., Teixeira, M. J., Valbuza, J. S., de Oliveira, M. M., & Panerai, R. B. (2012). Decompressive craniectomy: a meta-analysis of influences on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in the treatment of traumatic

- brain injury. *Journal of Neurosurgery*, 117(3), 589–596.
<https://doi.org/10.3171/2012.6.JNS101400>
- Brown, F. M. (1993). Psychometric equivalence of an improved basic language morningness (BALM) Scale using industrial population within comparisons. *Ergonomics*, 36(1–3), 191–197.
<https://doi.org/10.1080/00140139308967872>
- Brown, M., Gordon, W. A., & Haddad, L. (2000). Models for predicting subjective quality of life in individuals with traumatic brain injury. *Brain Injury : [BI]*, 14(1), 5–19. <https://doi.org/10.1080/026990500120899>
- Buijs, R. M., & Kalsbeek, A. (2001). Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(7), 521–526.
<https://doi.org/10.1038/35081582>
- Bullinger, M., Azouvi, P., Brooks, N., Basso, A., Christensen, A.-L., Gobiet, W., ... von Wild, K. R. H. (2002). Quality of life in patients with traumatic brain injury-basic issues, assessment and recommendations. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 20(3–4), 111–124.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1897-04.2004>
- Buyse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28(2), 193–213.
 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2748771>
- Caci, H., Nadalet, L., Staccini, P., Myquel, M., & Boyer, P. (1999). Psychometric properties of the French version of the composite scale of morningness in adults. *European Psychiatry*, 14(5), 284–290.
[https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(99\)00169-8](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(99)00169-8)
- Cajochen, C., Khalsa, S. B., Wyatt, J. K., Czeisler, C. A., & Dijk, D. J. (1999). EEG and ocular correlates of circadian melatonin phase and human performance decrements during sleep loss. *The American Journal of Physiology*, 277(3 Pt 2), R640–R649.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.04.034>

- Cajochen, C., Kräuchi, K., & Wirz-Justice, A. (1997). The Acute Soporific Action of Daytime Melatonin Administration: Effects on the EEG during Wakefulness and Subjective Alertness. *Journal of Biological Rhythms*, 12(6), 636–643. <https://doi.org/10.1177/074873049701200619>
- Cajochen, C., Wyatt, J. K., Czeisler, C. A., & Dijk, D. J. (2002). Separation of circadian and wake duration-dependent modulation of EEG activation during wakefulness. *Neuroscience*, 114(4), 1047–1060. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00209-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00209-9)
- Cappuccio, F. P., D’Elia, L., Strazzullo, P., & Miller, M. A. (2010). Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep*, 33(5), 585–592. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20469800>
- Carney, N., Totten, A. M., O’Reilly, C., Ullman, J. S., Hawryluk, G. W. J., Bell, M. J., ... Ghajar, J. (2017). Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*, 80(1), 6–15. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001432>
- Chaput, G., Giguère, J.F., Chauny, J.M., Denis, R., & Lavigne, G. (2009). Relationship among subjective sleep complaints, headaches, and mood alterations following a mild traumatic brain injury. *Sleep Med*, 10(7), 713–6.
- Carroll, L. J., Cassidy, J. D., Peloso, P. M., Borg, J., von Holst, H., Holm, L., ... WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. (2004). Prognosis for mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of Rehabilitation Medicine*, (43 Suppl), 84–105. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15083873>
- Chung, K. F., Kan, K. K. K., & Yeung, W. F. (2011). Assessing insomnia in adolescents: Comparison of Insomnia Severity Index, Athens Insomnia Scale and Sleep Quality Index. *Sleep Medicine*, 12(5), 463–470. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.09.019>
- Dean, P. J. A., O’Neill, D., & Sterr, A. (2012). Post-concussion syndrome:

- Prevalence after mild traumatic brain injury in comparison with a sample without head injury. *Brain Injury*, 26(1), 14–26.
<https://doi.org/10.3109/02699052.2011.635354>
- Debono, M., Ghobadi, C., Rostami-Hodjegan, A., Huatan, H., Campbell, M. J., Newell-Price, J., ... Ross, R. J. (2009). Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(5), 1548–1554. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2380>
- Dekens, M. P. S., Santoriello, C., Vallone, D., Grassi, G., Whitmore, D., & Foulkes, N. S. (2003). Light Regulates the Cell Cycle in Zebrafish. *Current Biology*, 13(23), 2051–2057.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2003.10.022>
- Dijk, D.-J., & Lockley, S. W. (2002). Invited Review: Integration of human sleep-wake regulation and circadian rhythmicity. *Journal of Applied Physiology*, 92(2), 852–862.
<https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00924.2001>
- Dijk, D. J., & Cajochen, C. (1997). Melatonin and the Circadian Regulation of Sleep Initiation, Consolidation, Structure, and the Sleep EEG. *Journal of Biological Rhythms*, 12(6), 627–635.
<https://doi.org/10.1177/074873049701200618>
- Dijk, D. J., & Czeisler, C. A. (1994). Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans. *Neuroscience Letters*, 166(1), 63–68.
[https://doi.org/10.1016/0304-3940\(94\)90841-9](https://doi.org/10.1016/0304-3940(94)90841-9)
- Dijk, D. J., Duffy, J. F., Riel, E., Shanahan, T. L., & Czeisler, C. A. (1999). Ageing and the circadian and homeostatic regulation of human sleep during forced desynchrony of rest, melatonin and temperature rhythms. *The Journal of Physiology*, 516 (Pt 2), 611–627. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10087357>
- Dimopoulou I, Tsagarakis S. (2005). Hypothalamic-pituitary dysfunction in critically ill patients with traumatic and nontraumatic brain injury. *Intensive*

Care Med.1020-1028. doi:10.1007/s00134-005-2689-y

- Dispersyn, G., Pain, L., Challet, E., & Touitou, Y. (2008, January 7). General anesthetics effects on circadian temporal structure: An update. *Chronobiology International*. <https://doi.org/10.1080/07420520802551386>
- Duclos, C., Dumont, M., Blais, H., Paquet, J., Laflamme, E., De Beaumont, L., ... Gosselin, N. (2014). Rest-activity cycle disturbances in the acute phase of moderate to severe traumatic brain injury. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 28(5), 472–482. <https://doi.org/10.1177/1545968313517756>
- Duclos, C., Dumont, M., Potvin, M.-J., Desautels, A., Gilbert, D., Menon, D. K., ... Gosselin, N. (2016). Evolution of severe sleep-wake cycle disturbances following traumatic brain injury: a case study in both acute and subacute phases post-injury. *BMC Neurology*, 16(1), 186. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0709-x>
- Duclos, C., Dumont, M., Wiseman-Hakes, C., Arbour, C., Mongrain, V., Gaudreault, P. O., ... Gosselin, N. (2014, October). Sleep and wake disturbances following traumatic brain injury. *Pathologie Biologie*. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2014.05.014>
- Dunlap, J. C. (1999, January 22). Molecular bases for circadian clocks. *Cell*. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80566-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80566-8)
- Edgar, D.M., Dement, W.C., & Fuller, C.A. (1993). Effect of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: evidence for opponent processes in sleep-wake regulation. *J Neurosci* 13, 1065–1079.
- El-farhan N, Rees DA, Evans C. (2017). Measuring cortisol in serum , urine and saliva – are our assays good enough ? *Annals of Clinical Biochemistry*;54(3):308-322. doi:10.1177/0004563216687335
- Ellis, J., Von Schantz, M., Jones, K. H. S., & Archer, S. N. (2009). Association between specific diurnal preference questionnaire items and PER3 VNTR genotype. *Chronobiology International*, 26(3), 464–473. <https://doi.org/10.1080/07420520902820970>

- Emens, J. S., Yuhas, K., Rough, J., Kochar, N., Peters, D., & Lewy, A. J. (2009). Phase angle of entrainment in morning- and evening-types under naturalistic conditions. *Chronobiology International*, 26(3), 474–493. <https://doi.org/10.1080/07420520902821077>
- Espiritu, J. R. D. (2008). Aging-Related Sleep Changes. *Clinics in Geriatric Medicine*, 24(1), 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2007.08.007>
- Farahvar, A., Gerber, L. M., Chiu, Y.-L., Härtl, R., Froelich, M., Carney, N., & Ghajar, J. (2011). Response to intracranial hypertension treatment as a predictor of death in patients with severe traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgery*, 114(5), 1471–1478. <https://doi.org/10.3171/2010.11.JNS101116>
- Farrell-Carnahan, L., Barnett, S., Lamberty, G., Hammond, F. M., Kretzmer, T. S., Franke, L. M., et al. (2015). Insomnia symptoms and behavioural health symptoms in veterans 1 year after traumatic brain injury. *Brain Inj*, 29, 1400–1408.
- Frieboes, R.M., Muller, U., Murck, H., von Cramon, D.Y., Holsboer, F., & Steiger, A. (1999). Nocturnal hormone secretion and the sleep EEG in patients several months after Traumatic Brain Injury. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 11, 354-360.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39(2), 175–191. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17695343>
- Fayol, P., Carrière, H., Habonimana, D., & Dumond, J. J. (2009, July). Preliminary questions before studying mild traumatic brain injury outcome. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.annrmp.2008.06.003>
- Fichtenberg, N. L., Millis, S. R., Mann, N. R., Zafonte, R. D., & Millard, A. E. (2000). Factors associated with insomnia among post-acute traumatic brain injury survivors. *Brain Injury*, 14(7), 659–667. Retrieved from

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10914647>

Fogelberg, D. J., Hoffman, J. M., Dikmen, S., Temkin, N. R., & Bell, K. R. (2012). Association of sleep and co-occurring psychological conditions at 1 year after traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 93(8), 1313–1318.
<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.04.031>

Foley, D. J., Monjan, A. A., Brown, S. L., Simonsick, E. M., Wallace, R. B., & Blazer, D. G. (1995). Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep*, 18(6), 425–432.
Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7481413>

Fuhrer, M. J. (2000, July 20). Subjectifying quality of life as a medical rehabilitation outcome. *Disability and Rehabilitation*.
<https://doi.org/10.1080/096382800413961>

Gardani, M., Morfiri, E., Thomson, A., O'Neill, B., & McMillan, T. M. (2015). Evaluation of Sleep Disorders in Patients with Severe Traumatic Brain Injury during Rehabilitation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 96(9), 1691–1697e3.
<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.05.006>

Gerhart, K. A., Mellick, D. C., & Weintraub, A. H. (2003). Violence-Related Traumatic Brain Injury: A Population-Based Study. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 55(6), 1045–1053.
<https://doi.org/10.1097/01.TA.0000044353.69681.96>

Gjerde, H., Normann, P. T., Pettersen, B. S., Assum, T., Aldrin, M., Johansen, U., ... Mørland, J. (2008). Prevalence of alcohol and drugs among Norwegian motor vehicle drivers: A roadside survey. *Accident Analysis and Prevention*, 40(5), 1765–1772.
<https://doi.org/10.1016/j.aap.2008.06.015>

Goel, N., Rao, H., Durmer, J. S., & Dinges, D. F. (2009, September 9). Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Seminars in Neurology*. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1237117>

- Gomez, B.R., Vallejo, G.H., de la Fuente, L.A., Lopez-Cantor, M., Diaz, M., & Lopez-Pintor, R.M. (2006). The relationship between the levels of salivary cortisol and the presence of xerostomia in menopausal women. A preliminary study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 11, e407-12
- Goto, K., & Johnson, C. H. (1995). Is the cell division cycle gated by a circadian clock? The case of *Chlamydomonas reinhardtii*. *Journal of Cell Biology*, 129(4), 1061–1069. <https://doi.org/10.1083/jcb.129.4.1061>
- Grima, N. A., Ponsford, J. L., St Hilaire, M. A., Mansfield, D., & Rajaratnam, S. M. (2016). Circadian Melatonin Rhythm Following Traumatic Brain Injury. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 30(10), 972–977. <https://doi.org/10.1177/1545968316650279>
- Halberg, F., Zander, H. A., Houglum, M. W., & Mühlemann, H. R. (1954). Daily Variations in Tissue Mitoses, Blood Eosinophils and Rectal Temperatures of Rats. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 177(3), 361–366. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1954.177.3.361>
- Heitger, M. H., Jones, R. D., Frampton, C. M., Ardagh, M. W., & Anderson, T. J. (2007). Recovery in the first year after mild head injury: Divergence of symptom status and self-perceived quality of life. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 39(8), 612–621. <https://doi.org/10.2340/16501977-0100>
- Herman JP, Mcklveen JM, Ghosal S, et al. (2016). Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Comprehensive Physiology*;6(2):603-621. doi:10.1002/cphy.c150015.
- Hoevenaar-Blom, M. P., Spijkerman, A. M. W., Kromhout, D., van den Berg, J. F., & Verschuren, W. M. M. (2011). Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study. *Sleep*, 34(11), 1487–1492. <https://doi.org/10.5665/sleep.1382>
- Hofstra, W. A., & de Weerd, A. W. (2008, October). How to assess circadian rhythm in humans: A review of literature. *Epilepsy and Behavior*. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.06.002>
- Horne, J. A., & Ostberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to

- determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International Journal of Chronobiology*, 4(2), 97–110. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1027738>
- Hou, R., Moss-Morris, R., Peveler, R., Mogg, K., Bradley, B. P., & Belli, A. (2012). When a minor head injury results in enduring symptoms: A prospective investigation of risk factors for postconcussional syndrome after mild traumatic brain injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 83(2), 217–223. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300767>
- Hur, Y.-M., Bouchard, T., & Lykken, D. T. (1998). Genetic and environmental influence on morningness–eveningness fn2 fn2Part of the material reported here was presented at the 27th annual meeting of the Behavior Genetics Association. *Personality and Individual Differences*, 25(5), 917–925. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(98\)00089-0](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(98)00089-0)
- Ingebrigtsen, T., Mortensen, K., & Romner, B. (1998). The epidemiology of hospital-referred head injury in northern Norway. *Neuroepidemiology*, 17(3), 139–146. <https://doi.org/10.1159/000026165>
- Iverson, G. L. (2010). Mild traumatic brain injury meta-analyses can obscure individual differences. *Brain Injury*. <https://doi.org/10.3109/02699052.2010.490513>
- Jolma, I. W., Laerum, O. D., Lillo, C., & Ruoff, P. (2010). Circadian oscillators in eukaryotes. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 2(5), 533–549. <https://doi.org/10.1002/wsbm.81>
- Karlsson, B., Knutsson, A., & Lindahl, B. (2001). Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27 485 people. *Occupational and Environmental Medicine*, 58(11), 747–752. <https://doi.org/10.1136/oem.58.11.747>
- Kashluba, S., Paniak, C., Blake, T., Reynolds, S., Toller-Lobe, G., & Nagy, J. (2004). A longitudinal, controlled study of patient complaints following treated mild traumatic brain injury. *Archives of Clinical Neuropsychology*,

19(6), 805–816. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2003.09.005>

Kay, T., Harrington, D. E., Adams, R., Anderson, T., Berrol, S., Cicerone, K., ... Malec, J. (1993). Definition of mild traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 8(3), 86–87. Retrieved from <https://indiana.pure.elsevier.com/en/publications/definition-of-mild-traumatic-brain-injury>

Kerkhof, G. A., & Van Dongen, H. P. A. (1996). Morning-type and evening-type individuals differ in the phase position of their endogenous circadian oscillator. *Neuroscience Letters*, 218(3), 153–156. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(96\)13140-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(96)13140-2)

Khoury, S., Chouchou, F., Amzica, F., Giguère, J.-F., Denis, R., Rouleau, G. A., & Lavigne, G. J. (2013). Rapid EEG Activity during Sleep Dominates in Mild Traumatic Brain Injury Patients with Acute Pain. *Journal of Neurotrauma*, 30(8), 633–641. <https://doi.org/10.1089/neu.2012.2519>

Korompeli, A., Sourtzi, P., Tzavara, C., & Velonakis, E. (2009). Rotating shift-related changes in hormone levels in intensive care unit nurses. *Journal of Advanced Nursing*, 65(6), 1274–1282. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2009.04987.x>

Korompeli A, Kavrochorianou N, Molcan L, Muurlink O, Boutzouka E, Myrianthefs P. (2019). Light affects heart rate ' s 24-h rhythmicity in intensive care unit patients : an observational study. *Nurs Crit Care* ;24(5):320-325. doi:10.1111/nicc.12433

Kräuchi, K., Cajochen, C., Werth, E., & Wirz-Justice, A. (1999). Warm feet promote the rapid onset of sleep. *Nature*, 401(6748), 36–37. <https://doi.org/10.1038/43366>

Kräuchi, K., Cajochen, C., Werth, E., & Wirz-Justice, A. (2000). Functional link between distal vasodilation and sleep-onset latency? *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 278(3), R741–R748. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.278.3.R741>

Kuendig, H., Plant, M. A., Plant, M. L., Miller, P., Kuntsche, S., & Gmel, G.

- (2008). Alcohol-related adverse consequences: Cross-cultural variations in attribution process among young adults. *European Journal of Public Health*, 18(4), 386–391. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckn007>
- Lavie, P. (1986). Ultrashort sleep-waking schedule. III. “Gates” and “Forbidden zones” for sleep. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 63(5), 414–425. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(86\)90123-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(86)90123-9)
- Lavigne, G., Khoury, S., Chauny, J.M., & Desautels, A. (2015). Pain and sleep in post-concussion/mild traumatic brain injury. *Pain*, 156(Suppl 1), S75–85.
- Liao, Y., Guo, f., Zhang, Z.Y., & Zhang, Z. (2013). Oxidative burst of circulating neutrophils following traumatic brain injury in human. *PLoS One*, 8(7), e68963.
- Lu, W., Spielman, L., Ashman, T.A., & Ambrose, A.F. (2014). Variability of respiration and sleep during polysomnography in individuals with TBI. *Neuro Rehabilitation*, 35, 245–251.
- Lemmer, B. (2006, September 1). The importance of circadian rhythms on drug response in hypertension and coronary heart disease—from mice and man. *Pharmacology and Therapeutics*. Pergamon. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.11.008>
- Lockley, S. W., Skene, D. J., Tabandeh, H., Bird, A. C., DeFrance, R., & Arendt, J. (1997). Relationship between Napping and Melatonin in the Blind. *Journal of Biological Rhythms*, 12(1), 16–25. <https://doi.org/10.1177/074873049701200104>
- Llompарт-Pou JA, Pérez G, Raurich JM, et al. Loss of cortisol circadian rhythm in patients with traumatic brain injury: A microdialysis evaluation. *Neurocritical Care* 2010;13(2):211–216. doi:10.1007/s12028-010-9399-1
- Lundin, A., de Boussard, C., Edman, G., & Borg, J. (2006). Symptoms and disability until 3 months after mild TBI. *Brain Injury*, 20(8), 799–806.

<https://doi.org/10.1080/02699050600744327>

Maas, A. I. R., Hukkelhoven, C. W. P. M., Marshall, L. F., & Steyerberg, E. W. (2005). Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: A comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. *Neurosurgery*, 57(6), 1173–1181.

<https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000186013.63046.6B>

Maas, A. I., Stocchetti, N., & Bullock, R. (2008, August). Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *The Lancet Neurology*.

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70164-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70164-9)

Maas AIR, Antwerpen UZ, Andelic N, Brazinova A, Coburn M, Injury TB. (2017). Commission Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention , clinical care , and research. *The Lancet Neurology*;(October 2018). doi:10.1016/S1474-4422(17)30371-X

Makley, M. J., English, J. B., Drubach, D. A., Kreuz, A. J., Celnik, P. A., & Tarwater, P. M. (2008). Prevalence of Sleep Disturbance in Closed Head Injury Patients in a Rehabilitation Unit. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 22(4), 341–347. <https://doi.org/10.1177/1545968308315598>

Makley, M. J., Johnson-Greene, L., Tarwater, P. M., Kreuz, A. J., Spiro, J., Rao, V., & Celnik, P. A. (2009). Return of memory and sleep efficiency following moderate to severe closed head injury. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 23(4), 320–326.

<https://doi.org/10.1177/1545968308325268>

Manenschijn, L., Van Kruysbergen, R. G. P. M., De Jong, F. H., Koper, J. W., & Van Rossum, E. F. C. (2011). Shift work at young age is associated with elevated long-term cortisol levels and body mass index. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(11), E1862-5.

<https://doi.org/10.1210/jc.2011-1551>

Manian, F. A., & Manian, C. J. (2015). Sleep quality in adult hospitalized patients with infection: an observational study. *The American Journal of*

the Medical Sciences, 349(1), 56–60.

<https://doi.org/10.1097/MAJ.0000000000000355>

Marshall Lawrence, Marshall Sharon, Klauber Melville, van Berkum Marjan, Eisenberg Howard, Jane John, ... Foulkes Mary. (1991). A new classification of head injury based on computerized tomography. *Journal of Neurosurgery*, 75(1s), S14–S20.

<https://doi.org/10.3171/sup.1991.75.1s.0s14>

Martin, J. L., & Hakim, A. D. (2011, June). Wrist actigraphy. *Chest*.

<https://doi.org/10.1378/chest.10-1872>

Mathias, J.L. & Alvaro, P.K. (2012). Prevalence of sleep disturbances, disorders, and problems following traumatic brain injury: a meta-analysis. *Sleep Med*, 13, 898–905.

Minen, M.T., Boubour ,A., Walia, H., & Barr, W. (2016). Post-concussive syndrome: a focus on post-traumatic headache and related cognitive, psychiatric, and sleep issues. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 16(11),100.

Mollayeva, T., Mollayeva, S., & Colantonio, A. (2016). The risk of sleep disorder among persons with mild traumatic brain injury. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 6(6),55.

Meisinger, C., Heier, M., Löwel, H., Schneider, A., & Döring, A. (2007). Sleep duration and sleep complaints and risk of myocardial infarction in middle-aged men and women from the general population: the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Sleep*, 30(9), 1121–1127. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17910384>

Menaker, M., Moreira, L. F., & Tosini, G. (1997). Evolution of circadian organization in vertebrates. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 30(3), 305–313. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X1997000300003>

Mongrain, V., Carrier, J., & Dumont, M. (2006). Circadian and homeostatic sleep regulation in morningness-eveningness. *Journal of Sleep Research*, 15(2), 162–166. <https://doi.org/10.1111/j.1365->

- Moore-Ede, M. C., Czeisler, C. A., & Richardson, G. S. (1983). Circadian Timekeeping in Health and Disease. *New England Journal of Medicine*, 309(8), 469–476. <https://doi.org/10.1056/NEJM198308253090806>
- Mori, T., Binder, B., & Johnson, C. H. (1996). Circadian gating of cell division in cyanobacteria growing with average doubling times of less than 24 hours. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(19), 10183–10188. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.19.10183>
- Motohashi Y, Reinberg A, Levi F, Nougier J, Benoit O, Foret J, Bourdeleau P. (1987). Axillary temperature: a circadian marker rhythm for shift workers. *Ergonomics*; 30:1235–1247.
- Mullington, J. M., Haack, M., Toth, M., Serrador, J. M., & Meier-Ewert, H. K. (2009). Cardiovascular, Inflammatory, and Metabolic Consequences of Sleep Deprivation. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 51(4), 294–302. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2008.10.003>
- Nakagawa, H., Sack, R. L., & Lewy, A. J. (1992). Sleep propensity free-runs with the temperature, melatonin and cortisol rhythms in a totally blind person. *Sleep*, 15(4), 330–336. <https://doi.org/10.1093/sleep/15.4.330>
- Nakase-Richardson, R., Sherer, M., Barnett, S. D., Yablon, S. A., Evans, C. C., Kretzmer, T., ... Modarres, M. (2013). Prospective Evaluation of the Nature, Course, and Impact of Acute Sleep Abnormality After Traumatic Brain Injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 94(5), 875–882. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.01.001>
- Natale, V., & Alzani, A. (2001). Additional validity evidence for the composite scale of morningness. *Personality and Individual Differences*, 30(2), 293–301. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(00\)00046-5](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(00)00046-5)
- National Institute of General Medical Sciences. (2017). Circadian Rhythms. Retrieved December 1, 2018, from https://www.nigms.nih.gov/Education/Pages/Factsheet_CircadianRhythm

s.aspx

- Naumova, E.A., Sandulescu, T., Khatib, P.A., Thie, M., Lee, W.K., Zimmer, S., et al, (2012). Acute short-term mental stress does not influence salivary flow rate dynamics. *PLoS ONE*, 7(12), e51323.
- Nebes, R. D., Buysse, D. J., Halligan, E. M., Houck, P. R., & Monk, T. H. (2009). Self-reported sleep quality predicts poor cognitive performance in healthy older adults. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 64(2), 180–187.
<https://doi.org/10.1093/geronb/gbn037>
- NobelPrize - Nobel Media AB. (2018). The 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine - Press release. Retrieved November 15, 2018, from <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2017/press-release/>
- Oosterman, J. M., Van Someren, E. J. W., Vogels, R. L. C., Van Harten, B., & Scherder, E. J. A. (2009). Fragmentation of the rest-activity rhythm correlates with age-related cognitive deficits. *Journal of Sleep Research*, 18(1), 129–135. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00704.x>
- Orff HJ, Ayalon L, Drummond SPA. (2009). Traumatic brain injury and sleep disturbance: A review of current research. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*;24(3):155-165. doi:10.1097/HTR.0b013e3181a0b281
- Owensworth, T., & McKenna, K. (2004, July 8). Investigation of factors related to employment outcome following traumatic brain injury a critical review and conceptual model. *Disability and Rehabilitation*.
<https://doi.org/10.1080/09638280410001696700>
- O’Phelan, K., McArthur, D. L., Chang, C. W. J., Green, D., & Hovda, D. A. (2008). The Impact of Substance Abuse on Mortality in Patients With Severe Traumatic Brain Injury. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 65(3), 674–677.
<https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31817db0a5>
- Pattoneri P, Tirabassi G, Pelá G, Astorri E, Mazzucchi A, Borghetti A. (2005). Circadian blood pressure and heart rate changes in patients in a

- persistent vegetative state after traumatic brain injury. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*;7(12):734-739. doi:10.1111/j.1524-6175.2005.04780.x
- Paudel, M. L., Taylor, B. C., Ancoli-Israel, S., Stone, K. L., Tranah, G., Redline, S., ... Ensrud, K. E. (2011). Rest/activity rhythms and cardiovascular disease in older men. *Chronobiology International*, 28(3), 258–266. <https://doi.org/10.3109/07420528.2011.553016>
- Pittendrigh, C. S. (1981). Circadian Systems: Entrainment. In *Biological Rhythms* (pp. 95–124). Boston, MA: Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-6552-9_7
- Pittendrigh, C. S. (1993). Temporal Organization: Reflections of a Darwinian Clock-Watcher. *Annual Review of Physiology*, 55(1), 17–54. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.55.030193.000313>
- Plat, L., Byrne, M. M., Sturis, J., Polonsky, K. S., Mockel, J., Fery, F., & Van Cauter, E. (1996). Effects of morning cortisol elevation on insulin secretion and glucose regulation in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 270(1), E36–E42. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1996.270.1.E36>
- Ponsford, J., Cameron, P., Fitzgerald, M., Grant, M., & Mikocka-Walus, A. (2011). Long-Term Outcomes after Uncomplicated Mild Traumatic Brain Injury: A Comparison with Trauma Controls. *Journal of Neurotrauma*, 28(6), 937–946. <https://doi.org/10.1089/neu.2010.1516>
- Paul, T., & Lemmer, B. (2007). Disturbance of circadian rhythms in analgosedated intensive care unit patients with and without craniocerebral injury. *Chronobiol Int*, 24(1):45-61.
- Pillar, G., Averbooch, E., Katz, N., Peled, N., Kaufman, Y., & Shahar, E. (2003). Prevalence and risk of sleep disturbances in adolescents after minor head injury. *Pediatr Neurol*, 29, 131–5.
- Ponsford, J. L., Parcell, D. L., Sinclair, K. L., Roper, M., & Rajaratnam, S. M. W. (2013). Changes in sleep patterns following traumatic brain injury: A

- controlled study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 27(7), 613–621.
<https://doi.org/10.1177/1545968313481283>
- Ponsford, J., Whelan-Goodinson, R., & Bahar-Fuchs, A. (2007). Alcohol and drug use following traumatic brain injury: A prospective study. *Brain Injury*, 21(13–14), 1385–1392.
<https://doi.org/10.1080/02699050701796960>
- Pornpitakpan, C. (2000). Additional validity of the Basic Language Morningness (BALM) scale. *Personality and Individual Differences*, 28(1), 59–72. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(99\)00080-X](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(99)00080-X)
- Randler, C. (2009, October 27). Validation of the full and reduced composite scale of morningness. *Biological Rhythm Research*. Taylor & Francis.
<https://doi.org/10.1080/09291010902731213>
- Randler, C., Ebenhöf, N., Fischer, A., Höchel, S., Schöff, C., Stoll, J. C., & Vollmer, C. (2012). Chronotype but not sleep length is related to salivary testosterone in young adult men. *Psychoneuroendocrinology*, 37(10), 1740–1744. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.02.008>
- Redeker, N. S., & Stein, S. (2006). Characteristics of sleep in patients with stable heart failure versus a comparison group. *Heart & Lung: The Journal of Critical Care*, 35(4), 252–261.
<https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2005.10.007>
- Reyes, B. A., Pendergast, J. S., & Yamazaki, S. (2008). Mammalian peripheral circadian oscillators are temperature compensated. *Journal of Biological Rhythms*, 23(1), 95–98.
<https://doi.org/10.1177/0748730407311855>
- Reyner, L. A., Horne, J. A., & Reyner, A. (1995). Gender- and age-related differences in sleep determined by home-recorded sleep logs and actimetry from 400 adults. *Sleep*, 18(2), 127–134.
<https://doi.org/10.1093/sleep/18.2.127>
- Rickels, E., Von Wild, K., & Wenzlaff, P. (2010). Head injury in Germany: A population-based prospective study on epidemiology, causes, treatment

- and outcome of all degrees of head-injury severity in two distinct areas. *Brain Injury*, 24(12), 1491–1504.
<https://doi.org/10.3109/02699052.2010.498006>
- Roberts, I., & Sydenham, E. (2012). Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12, CD000033.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD000033.pub2>
- Røe, C., Sveen, U., Alvsø, K., & Bautz-Holter, E. (2009). Post-concussion symptoms after mild traumatic brain injury: Influence of demographic factors and injury severity in a 1-year cohort study. *Disability and Rehabilitation*, 31(15), 1235–1243.
<https://doi.org/10.1080/09638280802532720>
- Roenneberg, T., & Merrow, M. (2007). Entrainment of the Human Circadian Clock. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 72(1), 293–299. <https://doi.org/10.1101/sqb.2007.72.043>
- Rohling, M. L., Binder, L. M., Demakis, G. J., Larrabee, G. J., Ploetz, D. M., & Langhinrichsen-Rohling, J. (2011). A meta-analysis of neuropsychological outcome after mild traumatic brain injury: Re-analyses and reconsiderations of Binder et al. (1997), Frencham et al. (2005), and Pertab et al. (2009). *Clinical Neuropsychologist*, 25(4), 608–623. <https://doi.org/10.1080/13854046.2011.565076>
- Rosenwasser, A.M. (2003). Neurobiology of the mammalian circadian system: oscillators, pacemakers, and pathways. *Progress in psychobiology and physiological psychology* 18, 1–38.
- Ruff, R. (2011). Mild traumatic brain injury and neural recovery: Rethinking the debate. *NeuroRehabilitation*, 28(3), 167–180.
<https://doi.org/10.3233/NRE-2011-0646>
- Ruff, R., Marshall, L., Klauber, M., Blunt, B., Grant, I., Foulkes, M., ... Marmarou, A. (1990). Alcohol abuse and neurological outcome of severely head injured. *J Head Trauma Rehabil*, 5(3), 21–31. Retrieved from <https://insights.ovid.com/crossref?an=00001199-199009000-00006>

- Savola, O., Niemelä, O., & Hillbom, M. (2005). Alcohol intake and the pattern of trauma in young adults and working aged people admitted after trauma. *Alcohol and Alcoholism*, 40(4), 269–273.
<https://doi.org/10.1093/alcalc/agh159>
- Schretlen, D. J., & Shapiro, A. M. (2003, November 11). A quantitative review of the effects of traumatic brain injury on cognitive functioning. *International Review of Psychiatry*.
<https://doi.org/10.1080/09540260310001606728>
- Skoglund K, Enblad P, Hillered L, Marklund N. (2012). The neurological wake-up test increases stress hormone levels in Patients with severe traumatic brain injury. *Critical Care Medicine*;40(1):216-222.
[doi:10.1097/CCM.0b013e31822d7dbd](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31822d7dbd)
- Servadei, F., Nasi, M. T., Giuliani, G., Cremonini, A. M., Cenni, P., Zappi, D., & Taylor, G. S. (2000). CT prognostic factors in acute subdural haematomas: the value of the “worst” CT scan. *British Journal of Neurosurgery*, 14(2), 110–116. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10889882>
- Shekar, V., Austin, R.D., and Mathew, P. (2014). A case-control study to evaluate salivary cortisol levels in patients with dry mouth. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine & Radiology*, 26(1), 8-12
- Sullivan, K. A., Berndt, S. L., Edmed, S. L., Smith, S. S., & Allan, A. C. (2016). Poor sleep predicts subacute postconcussion symptoms following mild traumatic brain injury. *Appl Neuropsychol Adult*, 23, 426–435.
- Sullivan, K. A., Edmed, S. L., Allan, A. C., Karlsson, L. J., & Smith, S. S. (2015). Characterizing self-reported sleep disturbance after mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 32, 474–486.
- Sigurdardottir, S., Andelic, N., Roe, C., Jerstad, T., & Schanke, A. K. (2009). Post-concussion symptoms after traumatic brain injury at 3 and 12 months post-injury: A prospective study. *Brain Injury*, 23(6), 489–497.
<https://doi.org/10.1080/02699050902926309>

- Smink, B. E., Ruiter, B., Lusthof, K. J., De Gier, J. J., Uges, D. R. A., & Egberts, A. C. G. (2005). Drug use and the severity of a traffic accident. *Accident Analysis and Prevention*, 37(3), 427–433.
<https://doi.org/10.1016/j.aap.2004.12.003>
- Smith-Seemiller, L., Fow, N. R., Kant, R., & Franzen, M. D. (2003). Presence of post-concussion syndrome symptoms in patients with chronic pain vs mild traumatic brain injury. *Brain Injury*, 17(3), 199–206.
<https://doi.org/10.1080/0269905021000030823>
- Smith, C. S., Folkard, S., Schmieder, R. A., Parra, L. F., Spelten, E., Almiral, H., ... Tisak, J. (2002). Investigation of morning-evening orientation in six countries using the preferences scale. *Personality and Individual Differences*, 32(6), 949–968. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(01\)00098-8](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(01)00098-8)
- Smith, C. S., Reilly, C., & Midkiff, K. (1989). Evaluation of three circadian rhythm questionnaires with suggestions for an improved measure of morningness. *The Journal of Applied Psychology*, 74(5), 728–738.
Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2793773>
- Soderstrom, C. A., Smith, G. S., Kufera, J. A., Dischinger, P. C., Hebel, J. R., McDuff, D. R., ... Read, K. M. (1997). The accuracy of the CAGE, the brief michigan alcoholism screening test, and the alcohol use disorders identification test in screening trauma center patients for alcoholism. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*, 43(6), 962–969.
<https://doi.org/10.1097/00005373-199712000-00017>
- Soldatos, C. R., Dikeos, D. G., & Paparrigopoulos, T. J. (2000). Athens Insomnia Scale: Validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *Journal of Psychosomatic Research*, 48(6), 555–560.
[https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(00\)00095-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(00)00095-7)
- Sperry, J. L., Gentilello, L. M., Minei, J. P., Diaz-Arrastia, R. R., Friese, R. S., & Shafi, S. (2006). Waiting for the Patient to “Sober Up”: Effect of Alcohol Intoxication on Glasgow Coma Scale Score of Brain Injured Patients. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 61(6), 1305–1311.

<https://doi.org/10.1097/01.ta.0000240113.13552.96>

- Spiegel, K., Sheridan, J. F., & Van Cauter, E. (2002). Effect of sleep deprivation on response to immunization. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 288(12), 1471–1472.
<https://doi.org/jlt0925-3> [pii]
- Stålnacke, B. M. (2012). Postconcussion Symptoms in Patients with Injury-Related Chronic Pain. *Rehabilitation Research and Practice*, 2012, 1–5.
<https://doi.org/10.1155/2012/528265>
- Tagliaferri, F., Compagnone, C., Korsic, M., Servadei, F., & Kraus, J. (2006, March 28). A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochirurgica*. <https://doi.org/10.1007/s00701-005-0651-y>
- Tankova, I., Adan, A., & Buela-Casal, G. (1994). Circadian typology and individual differences. A review. *Personality and Individual Differences*, 16(5), 671–684. [https://doi.org/10.1016/0191-8869\(94\)90209-7](https://doi.org/10.1016/0191-8869(94)90209-7)
- Turpeinen U, Ph D, Hämäläinen E. (2013). Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism Determination of cortisol in serum , saliva and urine. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*;27(6):795-801. doi:10.1016/j.beem.2013.10.008
- Taylor, L. A., Kreutzer, J. S., Demm, S. R., & Meade, M. A. (2003, January). Traumatic brain injury and substance abuse: A review and analysis of the literature. *Neuropsychological Rehabilitation*.
<https://doi.org/10.1080/09602010244000336>
- Teasdale, G., & Jennett, B. (1974). ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS. A Practical Scale. *The Lancet*, 304(7872), 81–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)91639-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91639-0)
- Thornhill, S., Teasdale, G. M., Murray, G. D., McEwen, J., Roy, C. W., & Penny, K. I. (2000). Disability in young people and adults one year after head injury: prospective cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 320(7250), 1631–1635. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10856063>

- Torsvall, L., & Akerstedt, T. (1980). A diurnal type scale. Construction consistency and validation in shift work. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 6(4), 283–290.
<https://doi.org/10.5271/sjweh.2608>
- Towns, S. J., Silva, M. A., & Belanger, H. G. (2015). Subjective sleep quality and postconcussion symptoms following mild traumatic brain injury. *Brain Inj* 29, 1337–1341.
- Tsigos C, Kyrou I, Kassi E et al. (2016). Stress, Endocrine Physiology and Pathophysiology. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2016 Mar 10. PMID:25905226
- Uchiyama, M., Okawa, M., Shibui, K., Kim, K., Tagaya, H., Kudo, Y., ... Takahashi, K. (2000). Altered phase relation between sleep timing and core body temperature rhythm in delayed sleep phase syndrome and non-24-hour sleep-wake syndrome in humans. *Neuroscience Letters*, 294(2), 101–104. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01551-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01551-2)
- Van De Werken, M., Booij, S. H., Van Der Zwan, J. E., Simons, M. J. P., Gordijn, M. C. M., & Beersma, D. G. M. (2014). The biological clock modulates the human cortisol response in a multiplicative fashion. *Chronobiology International*, 31(4), 572–580.
<https://doi.org/10.3109/07420528.2013.868472>
- Van Someren, E. J. W., & Riemersma-Van Der Lek, R. F. (2007). Live to the rhythm, slave to the rhythm. *Sleep Medicine Reviews*, 11(6), 465–484.
<https://doi.org/10.1016/j.smr.2007.07.003>
- Vetter, C., Fischer, D., Matera, J. L., & Roenneberg, T. (2015). Aligning Work and Circadian Time in Shift Workers Improves Sleep and Reduces Circadian Disruption. *Current Biology*, 25(7), 907–911.
<https://doi.org/10.1016/J.CUB.2015.01.064>
- Vieira, R.D.C.A., Paiva, W.S., Oliveira, D.V.D., Teixeira, M.J., Andrade, A.F.D., & Sousa, R.M.C.D. (2016). Diffuse axonal injury: epidemiology, outcome and associated risk factors. *Front Neurol*, 7:178.

- Wehr, T. A., Aeschbach, D., & Duncan, J. (2001). Evidence for a biological dawn and dusk in the human circadian timing system. *Journal of Physiology*, 535(3), 937–951. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.t01-1-00937.x>
- Wilson, J. T. L., Pettigrew, L. E. L., & Teasdale, G. M. (1998). Structured Interviews for the Glasgow Outcome Scale and the Extended Glasgow Outcome Scale: Guidelines for Their Use. *Journal of Neurotrauma*, 15(8), 573–585. <https://doi.org/10.1089/neu.1998.15.573>
- Wiseman-Hakes, C., Murray, B., Moineddin, R., Rochon, E., Cullen, N., Gargaro, J., & Colantonio, A. (2013). Evaluating the impact of treatment for sleep/wake disorders on recovery of cognition and communication in adults with chronic TBI. *Brain Injury*, 27(12), 1364–1376. <https://doi.org/10.3109/02699052.2013.823663>
- Wickwire, E.M., Williams, S.G., Roth, T., Capaldi, V.F., Jaffe, M., Moline, M., et al. (2016). Sleep, sleep disorders, and mild traumatic brain injury. What we know and what we need to know: findings from a National Working Group. *Neurotherapeutics*, 13(2), 403–17.
- Wickwire EM, Schnyer DM, Germain A, et al. (2018). *Sleep, Sleep Disorders, and Circadian Health Following Mild Traumatic Brain Injury in Adults: Review and Research Agenda*; doi:10.1089/neu.2017.5243
- Wittmann, M., Dinich, J., Merrow, M., & Roenneberg, T. (2006). Social jetlag: Misalignment of biological and social time. *Chronobiology International*, 23(1–2), 497–509. <https://doi.org/10.1080/07420520500545979>
- Xi, G., Keep, R. F., & Hoff, J. T. (2002, July). Pathophysiology of brain edema formation. *Neurosurgery Clinics of North America*. [https://doi.org/10.1016/S1042-3680\(02\)00007-4](https://doi.org/10.1016/S1042-3680(02)00007-4)
- Zavada, A., Gordijn, M. C. M., Beersma, D. G. M., Daan, S., & Roenneberg, T. (2005). Comparison of the Munich Chronotype Questionnaire with the Horne-Östberg's morningness-eveningness score. *Chronobiology*

International, 22(2), 267–278. <https://doi.org/10.1081/CBI-200053536>

Zhang, S., Carroll, L., Cassidy, J., & Paniak, C. (2009). Factors influencing self-rated health in traffic-related mild traumatic brain injury. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 41(13), 1062–1067.
<https://doi.org/10.2340/16501977-0462>

Zhanfeng N, Hechun X, Zhijun Z, Hongyu X, Zhou F. (2019). Regulation of Circadian Clock Genes on Sleep Disorders in Traumatic Brain Injury Patients. *World Neurosurgery*;130:e475-e486.
[doi:10.1016/j.wneu.2019.06.122](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.06.122)

Zickar, M. J., Russell, S. S., Smith, C. S., Bohle, P., & Tilley, A. J. (2002). Evaluating two morningness scales with item response theory. *Personality and Individual Differences*, 33(1), 11–24.
[https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(01\)00131-3](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(01)00131-3)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Κλίμακα Γλασκώβης [Jennett B. & Teasdale G. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. *Lancet*; 2:81-84].

Δραστηριότητα	Απάντηση	Βαθμολογία
1. Άνοιγμα ματιών	<i>Αυτόματα</i>	4
	<i>Με εντολή</i>	3
	<i>Με πίεση</i>	2
	<i>Καμία απόκριση</i>	1
2. Κινητικότητα	<i>Αυτόματη (υπακούει σε προφορικές εντολές)</i>	6
	<i>Σκόπιμη αντίδραση στον πόνο (εντοπίζει)</i>	5
	<i>Απόσυρση</i>	4
	<i>Παθολογική κάμψη στον πόνο (στάση αποφλοίωσης)</i>	3
	<i>Παθολογική έκταση στον πόνο (στάση απεγκεφαλισμού)</i>	2
	<i>Καμία απόκριση</i>	1
3. Ομιλία	<i>Προσανατολισμένη συνομιλία. Αλληλεπιδρά με το περιβάλλον κατάλληλα</i>	5
	<i>Ακατάληπτος λόγος. Επίγνωση του περιβάλλοντος, μη συνεργάσιμες αντιδράσεις.</i>	4
	<i>Ασυνάρτητες λέξεις. Όχι σταθερή επίγνωση του περιβάλλοντος.</i>	3
	<i>Ακατανόητοι ήχοι.</i>	2
	<i>Καμία επίγνωση του περιβάλλοντος</i>	2
	<i>Καμία απόκριση</i>	1
(1+2+3)= Βαθμολογία κύματος 3-15		

Κλίμακα Αϋπνίας [Soldatos CR., Dikeos DG., Paparrigopoulos TK. (2003).

The diagnostic validity of the Athens Insomnia Scale. *Journal of Psychosomatic Research*; 55:263-267]

1. Επέλευση ύπνου

Πολύ γρήγορη	Ελαφρώς καθυστερημένη	Καθυστερημένη	Πολύ καθυστερημένη ή δεν κοιμήθηκα καθόλου
0	1	2	3

2. Αφυπνίσεις κατά την διάρκεια της νύχτας

Κανένα πρόβλημα	Μικρό πρόβλημα	Μέτριο πρόβλημα	Έντονο πρόβλημα ή δεν κοιμήθηκα καθόλου
0	1	2	3

3. Τελική αφύπνιση σε σχέση με τον επιθυμητό χρόνο

Στον επιθυμητό χρόνο	Λίγο νωρίτερα	Αρκετά νωρίτερα	Πολύ νωρίτερα ή δεν κοιμήθηκα καθόλου
0	1	2	3

4. Συνολική διάρκεια ύπνου

Επαρκής	Μάλλον ανεπαρκής	Ανεπαρκής	Πολύ ανεπαρκής ή δεν κοιμήθηκα καθόλου
0	1	2	3

5. Ποιότητα Ύπνου

Ικανοποιητική	Μέτρια	Μη ικανοποιητική	Κακή
0	1	2	3

6. Ευεξία κατά την επόμενη μέρα

Πλήρης	Ελαφρώς μειωμένη	Αρκετά μειωμένη	Πολύ μειωμένη ή απύουσα
0	1	2	3

7. Λειτουργικότητα κατά την επόμενη μέρα

Πλήρης	Ελαφρώς μειωμένη	Αρκετά μειωμένη	Πολύ μειωμένη ή απύουσα
0	1	2	3

8. Υπνηλία κατά την επόμενη μέρα

Καμία	Ελαφρά	Μέτρια	Έντονη
0	1	2	3

Κλίμακα Epworth [Johns MW. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*; 14(16):540-545].

Πιθανότητα να αποκοιμηθείτε:

1. Διαβάζοντας καθισμένος/η

Καμία πιθανότητα να αποκοιμηθώ	Ελάχιστη πιθανότητα να αποκοιμηθώ	Μέτρια πιθανότητα να αποκοιμηθώ	Μεγάλη πιθανότητα να αποκοιμηθώ
0	1	2	3

2. Βλέποντας τηλεόραση

Καμία πιθανότητα να αποκοιμηθώ	Ελάχιστη πιθανότητα να αποκοιμηθώ	Μέτρια πιθανότητα να αποκοιμηθώ	Μεγάλη πιθανότητα να αποκοιμηθώ
0	1	2	3

3. Καθισμένος/η και αδρανής σε δημόσιο χώρο (πχ θέατρο ή συγκέντρωση)

Καμία πιθανότητα να αποκοιμηθώ	Ελάχιστη πιθανότητα να αποκοιμηθώ	Μέτρια πιθανότητα να αποκοιμηθώ	Μεγάλη πιθανότητα να αποκοιμηθώ
0	1	2	3

4. Επιβάτης σε αυτοκίνητο για μια ώρα χωρίς στάση

Καμία πιθανότητα να αποκοιμηθώ	Ελάχιστη πιθανότητα να αποκοιμηθώ	Μέτρια πιθανότητα να αποκοιμηθώ	Μεγάλη πιθανότητα να αποκοιμηθώ
0	1	2	3

5. Ξαπλωμένος/η το απόγευμα για ξεκούραση όταν οι περιστάσεις το επιτρέπουν

Καμία πιθανότητα να αποκοιμηθώ	Ελάχιστη πιθανότητα να αποκοιμηθώ	Μέτρια πιθανότητα να αποκοιμηθώ	Μεγάλη πιθανότητα να αποκοιμηθώ
0	1	2	3

6. Μιλώντας με κάποιον καθισμένος

Καμία πιθανότητα να αποκοιμηθώ	Ελάχιστη πιθανότητα να αποκοιμηθώ	Μέτρια πιθανότητα να αποκοιμηθώ	Μεγάλη πιθανότητα να αποκοιμηθώ
0	1	2	3

7. Καθισμένος/η σε ήσυχο περιβάλλον μετά το μεσημεριανό (χωρίς να έχετε καταναλώσει οινόπνευματώδη)

Καμία πιθανότητα να αποκοιμηθώ	Ελάχιστη πιθανότητα να αποκοιμηθώ	Μέτρια πιθανότητα να αποκοιμηθώ	Μεγάλη πιθανότητα να αποκοιμηθώ
0	1	2	3

8. Σε αυτοκίνητο ενώ είστε σταματημένος/η για λίγα λεπτά λόγω κίνησης

Καμία πιθανότητα να αποκοιμηθώ	Ελάχιστη πιθανότητα να αποκοιμηθώ	Μέτρια πιθανότητα να αποκοιμηθώ	Μεγάλη πιθανότητα να αποκοιμηθώ
0	1	2	3

Κλίμακα Epworth

0 = καμία πιθανότητα να κοιμηθώ

1 = Μικρή πιθανότητα να κοιμηθώ

2 = Μέτρια πιθανότητα να κοιμηθώ

3 = Μεγάλη πιθανότητα να κοιμηθώ

Οι ερωτήσεις στις οποίες καλείται ο ασθενής να απαντήσει εμφανίζονται στο πιο κάτω πίνακα:

Κατάσταση	Πιθανότητα ύπνου
Καθήμενος και ενώ διαβάζεις	-----
Ενώ παρακολουθείς τηλεόραση	-----
Καθήμενος αδρανής σε δημόσιο χώρο, θέατρο, σύσκεψη, κινηματογράφος, κ.α.	-----
Επιβάτης σε κινούμενο όχημα για 1 ώρα χωρίς στάση	-----
Ξαπλωμένος το απόγευμα για λίγη ξεκούραση	-----
Καθήμενος κι ενώ μιλάς σε κάποιον	-----
Καθήμενος ήσυχα μετά από γεύμα χωρίς οινόπνευμα	-----
Σε αυτοκίνητο στη διάρκεια μικρής ολιγόλεπτης στάσης στη κυκλοφορία	-----
Σύνολο	