

Παθοφυσιολογία της κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης (Κ.Ε.Κ.)

Ε. ΖΙΩΓΑΣ

1.1. Γενικά στοιχεία-Επιδημιολογία

Οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (ΚΕΚ) αποτελούν μια από τις συχνότερες αιτίες νοσηλείας στη Μ.Ε.Θ. Όπως φαίνεται από στατιστικά στοιχεία των ΗΠΑ, περίπου 2.000.000 άνθρωποι το χρόνο υφίστανται ΚΕΚ. Από αυτούς 1.500.000 αργούν να ζητήσουν, ή δε ζητούν ποτέ ιατρική βοήθεια. Περίπου 70.000 πεθαίνουν στον τόπο του ατυχήματος ή κατά τη διάρκεια της μεταφοράς. Τέλος από τους 400.000 που χρειάζονται νοσηλεία, οι 225.000 εγκαταλείπουν το νοσοκομείο υγιείς, ενώ 150.000 παραμένουν με κάποιο νευρολογικό υπόλειμμα και 25.000 πεθαίνουν κατά την διάρκεια της νοσηλείας.

Υπάρχουν φυσικά μεγάλα περιθώρια βελτίωσης της πρόγνωσης. Τα συχνότερα αίτια των ΚΕΚ είναι τα τροχαία ατυχήματα (συμπεριλαμβανομένων και των ποδηλάτων), τα επαγγελματικά και αθλητικά ατυχήματα. Οι ασθενείς λοιπόν είναι γενικά νέοι (10-40 ετών), κατά πλειοψηφία άνδρες (60-80%) και υγιείς. Κάθε λοιπόν βελτίωση των αποτελεσμάτων της θεραπείας προσφέρει σε όλους μας ιδιαίτερη ικανοποίηση.

Η κατανόηση της φύσεως της εγκεφαλικής βλάβης και της θεραπείας της, είναι απαραίτητη εάν θέλουμε να βοηθήσουμε τους ασθενείς μας να επιζήσουν ή να φύγουν χωρίς βαριά νευρολογική αναπηρία από το νοσοκομείο.

Θα ήταν υπεραπλούστευση να θεωρήσουμε τις ΚΕΚ σαν μία ενιαία οντότητα αφού παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία στην αιτιολογία, την παθοφυσιολογία, την κλινική τους εικόνα και την στρατηγική αντιμετώπισής τους.

Τα τραύματα του κεφαλιού χωρίζονται σε 5 γενικές κατηγορίες.

- τα εξωκρανικά τραύματα
- τα κατάγματα του κρανίου
- τα διαπιτραίνοντα τραύματα
- τις εστιακές εγκεφαλικές βλάβες και
- τις διάχυτες εγκεφαλικές βλάβες

Στο κεφάλαιο αυτό θα εστιάσουμε στις τελευταίες 2 κατηγορίες.

1.2. Πρωτοπαθής εγκεφαλική βλάβη

Η εστιακή και η διάχυτη εγκεφαλική βλάβη διαφέρουν ριζικά μεταξύ τους.

Η *εστιακή βλάβη* προκαλείται συνήθως από άμεσο κτύπημα της κεφαλής π.χ. πτώση και σαν τέτοια θεωρείται η θλάση, η ρήξη της εγκεφαλικής ουσίας και η δημιουργία αιμορραγίας ή αιματώματος στον επισκληρίδιο, υποσκληρίδιο, υπαραχνοειδή και ενδοεγκεφαλικό χώρο.

Τα *επισκληρίδια αιματώματα* είναι σχετικά σπάνια στα πλαίσια της ΚΕΚ (ποσοστό 3%) και οφείλονται σε αποκόλληση της σκληρής μήνιγγας από το κρανίο μετά από κάταγμα και διατομή της μέσης μηνιγγικής αρτηρίας ή φλέβας ή κάποιου φλεβώδους κόλπου. Τα *υποσκληρίδια αιματώματα* μπορεί να είναι οξεία (στις πρώτες 24 ώρες), υποξεία (μεταξύ 24 ωρών και 10 ημερών) και χρόνια (μετά τις 10 ημέρες). Συνήθως προκαλούνται από διατομή των αραχνοειδών φλεβών που συνδέουν το χώρο μεταξύ εγκεφάλου και σκληρής μήνιγγας. Τα κλινικά σημεία που τα συνοδεύουν εξαρτώνται από το μέγεθος, τον εντοπισμό τους και το κυριότερο από την βλάβη του υποκειμένου εγκεφαλικού ιστού, που ευθύνεται επίσης και για την υψηλή θνησιμότητα που τα συνοδεύει. Πρέπει να σημειωθεί ότι ενδοκρανιακή υπέρταση και παρεκτόπιση του εγκεφάλου μπορεί να παρατηρηθούν τόσο πριν όσο και μετά τη χειρουργική

τούς αφαίρεση. Τα **ενδοεγκεφαλικά αιματώματα** είναι αρκετά συχνά (ποσοστό 23% στις βαριές ΚΕΚ) και έχουν ποικίλη συμπτωματολογία ανάλογα με το μέγεθος και την εντόπισή τους. Το σημαντικότερο είναι ότι, για άγνωστους προς το παρόν λόγους μπορεί να εμφανιστούν ακόμη και 10 με 14 ημέρες μετά την αρχική βλάβη, προκαλώντας ταχεία επιδείνωση μετά από μία αρχική περίοδο βελτίωσης.

Αποτέλεσμα της υπερσκηινίδιας αύξησης του όγκου του εγκεφάλου από οίδημα ή αιμορραγία είναι και ο εγκολεασμός τμημάτων του εγκεφάλου διαμέσου των πτυχών της σκληρής μήνιγγας και του ινιακού τρήματος. Στα πλαίσια μιας ΚΕΚ έχουν περιγραφεί τέσσερις τύποι εγκολεασμού.

1. Εγκολεασμός του μέσου τμήματος του κροταφικού λοβού διαμέσου του τμήματος του σκηινιδίου που προκαλεί πίεση του μεσεγκεφάλου και διεύρυνση της σύστοιχης κόρης.
2. Ο τύπος αυτός συχνά συνοδεύεται από εγκολεασμό της τοξοειδούς έλικας κάτω από το εγκεφαλικό δρέπανο που μπορεί να προκαλέσει αδυναμία του αντίστοιχου κάτω άκρου λόγω πίεσης της πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας.
3. Επιμήκης εγκολεασμός του εγκεφαλικού στελέχους διαμέσου του ινιακού τρήματος με πρόκληση υπέρτασης, βραδυκαρδίας και διαταραχών της αναπνοής λόγω διάτασης του αρτηριακού δικτύου.
4. Τέλος ο εγκολεασμός των αμυγδαλών της παρεγκεφαλίδας διαμέσου του ινιακού τρήματος, επιτείνει τα πιο πάνω συμπτώματα με απευθείας πίεση του εγκεφαλικού στελέχους.

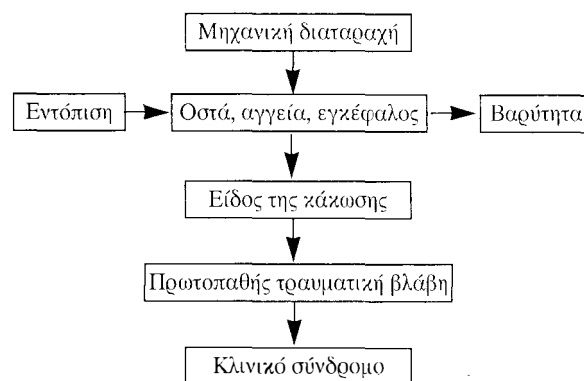
Η **διάχυτη βλάβη** προκαλείται συνήθως έμμεσα από απότομες κινήσεις της κεφαλής δηλαδή μεγάλη επιτάχυνση ή επιβράδυνση, όπως συμβαίνει σε τροχαία ατυχήματα. Το κλινικό φάσμα μπορεί να εκτείνεται από μία απλή εγκεφαλική διάσειση, μέχρι παρατεταμένο μετατραυματικό κώμα, γνωστό και σαν διάχυτη βλάβη των νευραξόνων (**diffuse axonal injury**).

Η φύση της βλάβης καθορίζεται από το είδος της μηχανικής κάκωσης. Σε περίπτωση **άμεσης πλήξης** του κρανίου έχουμε συνήθως κατάγματα, αλλαγή στον όγκο του ενδοκρανιακού χώρου και θλάσεις τύπου "coup" και "contre-coup". Επιπλέον, η μετάδοση των κυμάτων πίεσης διαμέσου του κρανίου και της εγκεφαλικής ουσίας, προκαλεί σε ορισμένες περιοχές, μικρές ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες. Στην περίπτωση εγκεφαλικής βλάβης από αδράνεια, εφόσον οι παραμορφώ-

σεις περιορίζονται στην επιφάνεια του εγκεφάλου, έχουμε τη δημιουργία υποσκληριδίων αιματωμάτων. Αν η επίδραση των πιέσεων γίνει βαθύτερα στον εγκέφαλο, θα έχουμε διάσειση ή διάχυτη βλάβη των νευραξόνων.

Η διάχυτη βλάβη των νευραξόνων και τα υποσκληριδία αιματώματα, προκαλούν την υψηλότερη θνησιμότητα σε ασθενείς με ΚΕΚ. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η μεν πρώτη απαντάται σχεδόν αποκλειστικά σε αυτοκινητιστικά ατυχήματα, ενώ τα υποσκληριδία αιματώματα είναι συχνότερα σε άλλου είδους κακώσεις (π.χ. πτώσεις).

Όπως φαίνεται στο σχήμα 1, η εντόπιση, η βαρύτητα της μηχανικής βλάβης και οι δομές που θα επηρεαστούν (κρανίο, εγκέφαλος και αγγεία), θα καθορίσουν τον τύπο της βλάβης. Αυτές όμως οι διαταραχές που ονομάζονται και πρωτοπαθείς, είναι δυνατό να επιπλοκούν τόσο από όψιμες διαταραχές όσο και από δευτεροπαθή φαινόμενα.



Σχ. 1: Gennarelli Th A (1993) Mechanisms of brain injury. *The Journal of Emerg Med Vol II, 6*

Οι **όψιμες διαταραχές** σχετίζονται με την παθοφυσιολογία της πρωτοπαθούς βλάβης και περιλαμβάνουν τη διακοπή μετάδοσης των κεντρομόλων ερεθισμάτων (deafferentiation), διάφορους τύπους κυτταρικής δυσλειτουργίας και τον όψιμο κυτταρικό θάνατο. Τα **δευτεροπαθή φαινόμενα** δεν συμβαίνουν σαν άμεση συνέπεια της πρωτοπαθούς ή κάποιας όψιμης διαταραχής και περιλαμβάνουν την ισχαιμία, το εγκεφαλικό οίδημα, την αγγειακή εγκεφαλική συμφόρηση και την αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης (Intracranial Pressure, ICP). Σ' αυτά μπορούμε να προσθέσουμε επίσης τον εγκεφαλικό αγγειόσπασμο, την ενδοκρανιακή λοίμωξη και την μετατραυματική επιληψία (πίνακας 1).

Η **εγκεφαλική ισχαιμία** αποτελεί το συχνότερο παθολογοανατομικό εύρημα στις θανατηφόρες ΚΕΚ (ποσο-

Πίνακας 1.

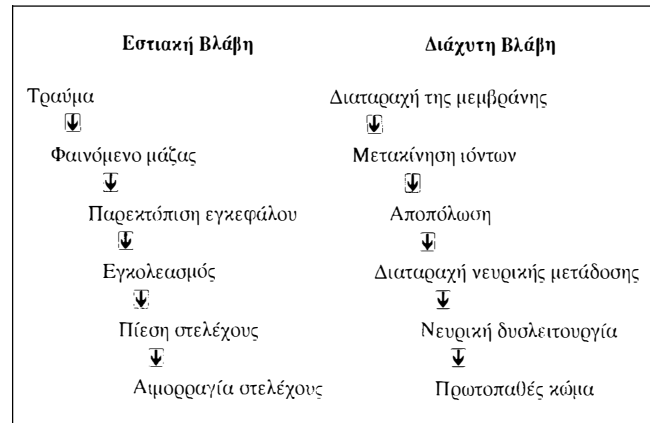
ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗ ΦΑΙΝΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΟΨΙΜΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΕΚ
Δευτεροπαθή φαινόμενα Ισχαμία Εγκεφαλικό οίδημα Εγκεφαλική εξοίδηση (swelling) Ενδοκρανιακή υπέρταση Εγκεφαλικός αγγειόσπασμος Ενδοκρανιακή λοίμωξη Μετατραυματική επιληψία
Ώσιμες διαταραχές Διαταραχή μετάδοσης των κεντρομόλων ερεθισμάτων (deafferentiation) Κυτταρική δυσλειτουργία Κυτταρικός θάνατος

στό μεγαλύτερο από 80%). Από την άλλη μεριά, η **ενδοκρανιακή υπέρταση** αποτελεί τον σημαντικότερο δυσμενή προγνωστικό παράγοντα, και σχετίζεται άμεσα με την ύπαρξη αγγειακής εγκεφαλικής συμφόρησης και εγκεφαλικού οιδήματος με τα οποία θα ασχοληθούμε εκτενέστερα παρακάτω. Εκείνο που πρέπει να τονίσουμε εδώ είναι ότι στη δευτεροπαθή βλάβη του εγκεφάλου συμμετέχουν, πολλές φορές αποφασιστικά και συστηματικοί παράγοντες όπως η υποξυγοναιμία, η αρτηριακή υπόταση, η υπερκαπνία, η σοβαρή υποκαπνία, η υπερπυρεξία, η υπονατριαιμία, η αναιμία και η διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη. Οι διαταραχές αυτές είναι πολύ συχνές στους πολυτραυματίες και συμβαίνουν σε μια χρονική στιγμή που οι φυσικοί ρυθμιστικοί μηχανισμοί της εγκεφαλικής αιματικής ροής οι οποίοι καθορίζουν την παροχή οξυγόνου και αίματος στον εγκέφαλο, έχουν καταργηθεί σαν αποτέλεσμα της πρωτοπαθούς βλάβης (πίνακας 2).

Πίνακας 2.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΙΤΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ
Υποξυγοναιμία Αρτηριακή υπόταση Υπερκαπνία Σοβαρή υποκαπνία Υπερπυρεξία Υπονατριαιμία-Υπερνατριαιμία Αναμία Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη

Ας επιστρέψουμε όμως στις δύο κύριες κατηγορίες ΚΕΚ, την εστιακή και τη διάχυτη. Σε μία προσπάθεια που έγινε να συσχετισθεί η θνησιμότητα των ασθενών με το είδος της βλάβης, βρέθηκε ότι αυτή ήταν 40,4% για τους ασθενείς με εστιακή και 23,9% για τους ασθε-



Σχ. 2: Παθοφυσιολογία της πρωτοπαθούς βλάβης. Gennarelli Th A: (1993) mechanisms of brain injury. The Journal of Emerg Med Vol II, 8

νείς με διάχυτη εγκεφαλική βλάβη. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει κάτι πολύ διαφορετικό στην παθοφυσιολογία τους (σχήμα 2).

Όσον αφορά την εστιακή βλάβη, το τραύμα συνήθως προκαλεί τη δημιουργία φαινομένου μάζας εστιακά από δημιουργία θλάσης ή αιματώματος που με τη σειρά του προκαλεί παρεκτόπιση του εγκεφάλου, εγκολεασμό, πίεση και αιμορραγία του εγκεφαλικού στελέχους που είναι και η πιθανότερη αιτία του κώματος. Οι εστιακές βλάβες θεωρείται ότι προκαλούν ζώνες παρόμοιας κυτταρικής παθοφυσιολογίας που σχηματίζουν ομόκεντρους κύκλους γύρω από το σημείο της άμεσης κάκωσης. Η πρώτη ζώνη που είναι και πλησιέστερα στη βλάβη χαρακτηρίζεται από δομική καταστροφή του εγκεφαλικού ιστού. Η δεύτερη ζώνη περιλαμβάνει μια περιοχή τραυματικής βλάβης χωρίς όμως καταστροφή του ιστού, ενώ η επόμενη ζώνη χαρακτηρίζεται από ισχαμία και οίδημα.

Στην περίπτωση της διάχυτης βλάβης, το αρχικό αίτιο προκαλεί διαταραχή της μεμβράνης του νευρικού κυττάρου που με τη σειρά της προκαλεί αλλαγές στην κατανομή των ιόντων στο εσωτερικό του νευράξονα και κυρίως αυτών του ασβεστίου, διαταραχή της νευρικής μετάδοσης, διάχυτη νευρική δυσλειτουργία και πρωτοπαθές κώμα.

Το μέγεθος της βλάβης του νευράξονα σχετίζεται άμεσα με το βαθμό της επιτάχυνσης κατά το ατύχημα και μπορεί να πάρει τη μορφή της άμεσης διατομής του νευράξονα που εξελίσσεται σε αναγέννηση ή απονεύρωση. Συνηθέστερα όμως παίρνει τη μορφή εσωτερικής βλάβης του νευράξονα που εξελίσσεται είτε σε δευτεροπαθή διατομή είτε σε επιδιόρθωση της βλάβης. Είναι μάλιστα πιθανό ότι ένα μέρος της όψιμης νευρο-

λογικής βελτίωσης που παρουσιάζουν άρρωστοι με διάχυτη βλάβη των νευραξόνων, οφείλεται ακριβώς σε αυτή την αναγέννηση. Πιο συγκεκριμένα η βλάβη του νευράξονα αφορά τους κόμβους του Ranvier με διαταραχή της νευρικής μετάδοσης λόγω σχηματισμού τραυματικού πόρου στη μεμβράνη μέσω του οποίου εισέρχονται στο εσωτερικό του κυττάρου πρωτεΐνες μαζί με ιόντα νατρίου και ασβεστίου και εξέρχονται ιόντα καλίου.

1.3. Δευτεροπαθής εγκεφαλική βλάβη

Μέχρι εδώ αναφερθήκαμε στην παθοφυσιολογία της πρωτοπαθούς εγκεφαλικής βλάβης, η οποία όμως είναι εν πολλοίς εγκατεστημένη κατά τη στιγμή που ο άρρωστος διακομίζεται στη Μ.Ε.Θ. Η επιτυχία της θεραπείας από εδώ και πέρα συνίσταται στην αποφυγή όλων εκείνων των παραγόντων οι οποίοι είναι δυνατό να οδηγήσουν στην ισχαιμική βλάβη του εγκεφάλου και στον εγκεφαλικό θάνατο. Κατά το παρελθόν, η ισχαιμία ήταν δύσκολο να μετρηθεί κλινικά, αλλά η ανάπτυξη νεότερων τεχνικών επιτρέπει την ευκολότερη διάγνωση και παρακολούθησή της. Για παράδειγμα, η φασματοσκοπία με 31 -phosphate μπορεί να μετρήσει το λόγο α/β τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP), ταυτόχρονα με τη διακύμανση του pH στον εγκέφαλο. Η ελάττωση του εγκεφαλικού pH οδηγεί σε ιστική οξέωση και σχετίζεται είτε με την πρωτοπαθή βλάβη είτε με την δευτεροπαθή ανάπτυξη ισχαιμίας.

Ο μηχανισμός με τον οποίο η ισχαιμία προκαλεί τη δευτεροπαθή εγκεφαλική βλάβη είναι αρκετά πολύπλοκος. Σύμφωνα με τις περισσότερες ενδείξεις, κύριο λόγο παίζουν η *απελευθέρωση των διεγερτικών αμινοξέων γλουταμινικού (glutamate) και ασπαρτικού (aspartate), η υπερφόρτωση του νευρικού κυττάρου με ασβέστιο και η υπεροξείδωση των λιπών από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου*. Οι πιο πάνω εξεργασίες διαπλέκονται και το κυριότερο, υπάρχουν μηχανισμοί "feedback" (επανατροφοδότησης) που τις ενισχύουν.

Το γλουταμινικό και το ασπαρτικό οξύ φυσιολογικά προκαλούν μετασυναπτικές δενδριτικές απαντήσεις με την ενεργοποίηση πέντε υποτύπων υποδοχέων. Στα πλαίσια της μετατραυματικής ή μεταϊσχαιμικής βλάβης, οι υποδοχείς NMDA και AMPA φαίνεται ότι παίζουν το σημαντικότερο ρόλο. Σε καταστάσεις που έχουμε απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων των πιο πάνω αμινοξέων ή ελαττωμένη αποδόμησή τους, προκαλείται βλάβη από υπερδιέγερση του νευρικού κυττάρου. Η

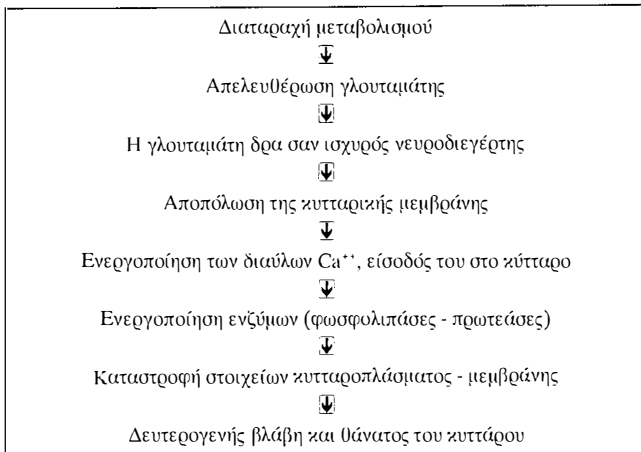
αρχική αιτία για την απελευθέρωση των διεγερτικών αμινοξέων είναι κατά πάσα πιθανότητα η παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου.

Η "υπερ-ενεργοποίηση" του υποδοχέα AMPA (β -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid) φαίνεται ότι σχετίζεται με νευρωνική βλάβη σε καταστάσεις βραχείας ολικής ή παρατεταμένης μερικής ισχαιμίας.

Ο υποδοχέας NMDA (heteronomic N-methyl-D-aspartate) ο οποίος έχει μελετηθεί περισσότερο, σχετίζεται μόνο με εστιακές ισχαιμικές βλάβες. Αυτός ο υποδοχέας ελέγχει έναν βραδύ διάυλο ασβεστίου. Όταν το δυναμικό της μεμβράνης του νευρικού κυττάρου είναι φυσιολογικό, ιόντα Mg συνδέονται με τον διάυλο και τον αποκλείουν. Όταν όμως η μεμβράνη αποπολωθεί, το Mg παύει πια να εμποδίζει την είσοδο του ασβεστίου το οποίο εισέρχεται στο κύτταρο. Η βλάβη του νευρικού κυττάρου από διέγερση των υποδοχέων NMDA συμβαίνει μετά από βραχεία μόνο έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις γλουταμινικού. Σε αντίθεση, η βλάβη που σχετίζεται με τη διέγερση των AMPA απαιτεί αρκετές ώρες έκθεσης.

Η ενδοκυττάρια συσσώρευση ελεύθερου ασβεστίου είναι ο κύριος παράγοντας που οδηγεί στο θάνατο του νευρικού κυττάρου κατά την δευτεροπαθή εγκεφαλική βλάβη. Όταν οι ενδοκυττάριοι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την απομάκρυνση του ασβεστίου κορεσθούν, η περίσσεια ελεύθερου ασβεστίου ενεργοποιεί ορισμένα επιβλαβή ένζυμα όπως οι φωσφολιπάσες οι πρωτεάσες και οι ενδονουκλεάσες οι οποίες δρουν στις μεμβράνες, στα νευρικά σωληνάκια, στα ινίδια και τις άλλες ενδοκυττάριας πρωτεΐνες και στα νουκλεϊκά οξέα. Ενεργοποιεί επίσης και το ενζυμικό σύστημα της μεμβράνης που επηρεάζει τόσο την ίδια την κυτταρική μεμβράνη όσο και τον σκελετό του κυτταροπλάσματος. Όλα αυτά οδηγούν τελικά σε δευτερογενή κυτταρική βλάβη και θάνατο του νευρικού κυττάρου ή σε περαιτέρω παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου που με τη σειρά τους επιτείνουν την απελευθέρωση γλουταμινικού και ούτω καθεξής (σχήμα 3).

Οι *ελεύθερες ρίζες οξυγόνου* σχηματίζονται κατά τη διάρκεια σχεδόν όλων των μηχανισμών της δευτεροπαθούς βλάβης. Είναι άτομα ή μόρια που έχουν ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο στην εξωτερική τους στιβάδα και είναι ιδιαίτερα δραστικά απέναντι σε μόρια από τα οποία μπορούν να πάρουν το ηλεκτρόνιο που τους λείπει. Τέτοια "μόρια-στόχοι" μπορεί να είναι είναι νου-



Σχ. 3: Επιπτώσεις της ισχαιμίας

κλεικά οξέα, πρωτεΐνες ή λίπη. Οι κυριότεροι όμως στόχοι των ελευθέρων ριζών που σχηματίζονται κατά την δευτεροπαθή βλάβη του εγκεφάλου είναι τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα των φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης. Οι πιθανότεροι τρόποι παραγωγής ελευθέρων ριζών μετά από ΚΕΚ είναι οι εξής:

1. από τα μιτοχόνδρια κατά τη φάση της υποξίας.
2. από την ενζυματική διεργασία της Μ.Α.Ο. η οποία μεταβολίζει τις μεγάλες ποσότητες κατεχολαμινών που εκλύονται κατά το τραύμα.
3. από τη μετατροπή της υποξανθίνης και της ξανθίνης σε ουρικό οξύ με την οξειδάση της ξανθίνης. Παρότι ο εγκεφαλικός ιστός παρουσιάζει χαμηλή δραστηριότητα της οξειδάσης της ξανθίνης, τα τριχοειδή του εγκεφάλου έχουν αφθονία αυτού του ενζύμου, η ενεργοποίηση του οποίου μπορεί να προκαλέσει τη δημιουργία μετατραυματικού οιδήματος.
4. από ενεργοποιημένα φαγοκύτταρα που προσελκύονται στο σημείο της βλάβης, προσκολλώνται στα τοιχώματα των αγγείων και εκκρίνουν πρωτεϊνάσες και άλλους παράγοντες και
5. από το μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος μέσω της κυκλοοξυγενάσης και λιποοξυγενάσης με τελικό προϊόν την παραγωγή υπεροξειδίου και υδροξυλικών ριζών.

Ο ρόλος του σιδήρου. Ο σίδηρος λαμβάνει μέρος σε πολλές φάσεις της παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, οι χαμηλού μοριακού βάρους μορφές του σιδήρου που εμπλέκονται σε τέτοιου είδους αντιδράσεις είναι σχεδόν ανύπαρκτες γιατί δεσμεύονται στο πλάσμα από την τρανσφερρίνη και στο εσωτερικό του κυττάρου από την φερριτίνη. Η δεσμευτική όμως ικανότητα των δύο

αυτών πρωτεϊνών επηρεάζεται όταν το pH γίνει όξινο, όπως συμβαίνει σε συνθήκες υποξίας ή ισχαιμίας του εγκεφάλου. Σαν αποτέλεσμα έχουμε την απελευθέρωση σιδήρου που παίζει το ρόλο καταλύτη στην παραγωγή ελευθέρων ριζών. Μια δεύτερη πηγή σιδήρου είναι η αιμοσφαιρίνη που εξαγγειώνεται μετά από μηχανικό τραύμα, υπαρχνοειδείς ή ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες. Εκτός όμως από την παραγωγή ελευθέρων ριζών, ο σίδηρος συμμετέχει ενεργά και στην υπεροξειδωση των λιπών της κυτταρικής μεμβράνης.

Ο ρόλος της ιστικής οξέωσης. Τα κύτταρα μεταφέρουν ιόντα διαμέσου των μεμβρανών χρησιμοποιώντας το ATP που παράγεται στα μιτοχόνδρια με την οξειδωτική φωσφορυλίωση. Τα αποθέματα οξυγόνου του εγκεφαλικού ιστού επαρκούν μόνο για μερικά δευτερόλεπτα. Τα αποθέματα ATP ελαχιστοποιούνται μέσα σε δύο λεπτά και η αναερόβια γλυκόλυση οδηγεί σε πτώση τόσο του εξωκυττάρου όσο και του ενδοκυττάρου pH λόγω της παραγωγής γαλακτικού οξέος. Όταν βελτιωθεί η αιμάτωση στην περιοχή της βλάβης και αρχίσει πάλι η οξειδωτική φωσφορυλίωση, το pH στο εσωτερικό του κυττάρου τείνει να ομαλοποιηθεί με την ενεργητική αποβολή H^+ το οποίο ανταλλάσσεται με Na^+ . Η παραμονή όμως για κάποιο λόγο της εξωκυττάριας οξέωσης ελαττώνει την ταχύτητα αυτής της ανταλλαγής επειδή σε χαμηλά επίπεδα pH τα ιόντα H^+ ανταγωνίζονται το Na^+ στην εξωτερική πλευρά της αντλίας. Έτσι η ενδοκυττάρια ομοιόσταση του pH παραμένει επηρεασμένη όσο χρόνο διατηρείται η εξωκυττάρια οξέωση. Σαν αποτέλεσμα έχουμε την ελάττωση της παραγωγής ATP από τα μιτοχόνδρια και τη δημιουργία ενός φαύλου κύκλου. Η οξέωση επιτείνει επίσης τις αντιδράσεις υπεροξειδωσης των λιπών.

1.4. Ενδοκρανιακή υπέρταση

Όλες ανεξαιρέτως οι δευτεροπαθείς βλάβες του εγκεφάλου έχουν σαν κοινή κατάληξη την αύξηση της ICP. Με την εισαγωγή του monitoring της ICP στην αντιμετώπιση των ασθενών με σοβαρές ΚΕΚ, διαπιστώθηκε τόσο η συχνότητα εμφάνισης όσο και η σημασία της ενδοκρανιακής υπέρτασης. Επίπεδα ICP επίμονα μεγαλύτερα από 30 mmHg, όποια και αν είναι η αιτιολογία τους, έχουν άσχημη προγνωστική σημασία στην εξέλιξη της ΚΕΚ.

Η ICP επίσης είναι ο δεύτερος και ίσως σημαντικότερος παράγοντας που καθορίζει την πίεση άρδευσης του εγκεφάλου (Cerebral Perfusion Pressure, CPP), η

οποία ισούται με τη διαφορά:

μέση αρτηριακή πίεση-ενδοκρανιακή πίεση.

Η κατανόηση της περίπλοκης σχέσης ανάμεσα στην εγκεφαλική εξοίδηση, το εγκεφαλικό οίδημα, την αυξημένη ICP, την παρεκτόπιση του εγκεφάλου και την εγκεφαλική ισχαιμία είναι ουσιώδης για τη σωστή αντιμετώπιση των ασθενών με βαριά ΚΕΚ.

Η ICP παριστά την πίεση ισορροπίας στην οποία έχουμε παραγωγή ENY ίση με την απορρόφησή του και είναι φυσιολογικά 0-10 mm Hg με ανώτατη φυσιολογική τιμή τα 15 mm Hg. Εξάιρεση αποτελούν τα πολύ μικρά παιδιά στα οποία ανώτατη τιμή είναι τα 5 mm Hg. Μικρές αυξήσεις στον όγκο του εγκεφάλου αντισταθμίζονται με την ελάττωση του όγκου του ENY και του εγκεφαλικού όγκου αίματος. Περαιτέρω όμως αύξηση της εγκεφαλικής μάζας, επιφέρει εκθετική αύξηση της ICP.

Η αύξηση της ICP με την αύξηση του όγκου του εγκεφάλου παρίσταται από την καμπύλη όγκου-πίεσης, η κλίση της οποίας είναι συνάρτηση της ευενδοτότητας (compliance), των ιστών του κρανίου όταν αυτοί γίνονται δύσκαμπτοι π.χ. από αγγειοδιαστολή ή οίδημα, η ευενδοτότητα ελαττώνεται και μικρές αυξήσεις όγκου επιφέρουν μεγάλη άνοδο της ICP. Αντίθετα, όταν οι ιστοί γίνονται πιο χαλαροί π.χ. μετά από αγγειοσύσπαση ή ελάττωση του οιδήματος, η ευενδοτότητα αυξάνεται. Αυτό φαίνεται χαρακτηριστικά μετά από χορήγηση μαννιτόλης σε ασθενείς με αυξημένη ICP. Η ελάττωση του οιδήματος αυξάνει την ευενδοτότητα του εγκεφάλου και μπορεί να έχουμε κλινική βελτίωση χωρίς σημαντική αλλαγή στην τιμή της ICP.

Η ευενδοτότητα μπορεί εύκολα να μετρηθεί σε ασθενείς που φέρουν ενδοκοιλιακό ή υπαραχνοειδή καθετήρα για την μέτρηση της ICP. Ο δείκτης όγκου-πίεσης (PVI) είναι ο όγκος του υγρού που πρέπει να ενεθεί για να επιφέρει δεκαπλάσια αύξηση της ICP, φυσιολογικά είναι 25 ml. Ο PVI πέφτει άμεσα μετά από μια ΚΕΚ και η πτώση του προδικάζει την αύξηση της ICP που θα επακολουθήσει. Τιμές PVI < 10 ml εμφανίζονται σε ασθενείς που μετέπειτα θα αναπτύξουν ανεξέλεγκτη ενδοκρανια υπέρταση. Η αύξηση του PVI είναι επίσης ένδειξη της αποτελεσματικότητας της θεραπείας πριν ακόμη η ICP αρχίσει να πέφτει.

Παρότι δεν υπάρχει θέση ομοφωνίας στη διεθνή βιβλιογραφία, κάθε αύξηση της ICP πάνω από τα 20 mmHg χρειάζεται άμεση αντιμετώπιση.

Η CPP με τη σειρά της, είναι ο καθοριστικός παρά-

γοντας που ελέγχει την εγκεφαλική ροή αίματος (CBF) και αποκτά ακόμη μεγαλύτερη σημασία στις ΚΕΚ όπου η αυτορρύθμιση της εγκεφαλικής αιματικής ροής καταργείται πιθανώς λόγω τοπικής αύξησης της συγκέντρωσης του γαλακτικού οξέος. Αυτό γίνεται φανερό από το γεγονός ότι ενώ φυσιολογικά το κατώτερο όριο της CPP που επιτρέπει την αυτορρύθμιση της εγκεφαλικής αιματικής ροής είναι τα 40 mmHg, σε ασθενείς με ΚΕΚ, τιμές CPP < 60-65 mmHg σχετίζονται με άσχημη εξέλιξη της εγκεφαλικής βλάβης. Ιδανικές τιμές της CPP θεωρούνται τα 70-110 mmHg. Η κατάργηση όμως της αυτορρύθμισης της εγκεφαλικής ροής συχνά οδηγεί σε αιματική ροή δυσανάλογα αυξημένη σε σχέση με τις μεταβολικές ανάγκες του εγκεφάλου (luxury perfusion) και σε αγγειακή εγκεφαλική εξοίδηση. Για τον λόγο αυτό, η υπερβολική αύξηση της CPP πρέπει να αποφεύγεται. Σήμερα είναι δυνατόν με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων να ανιχνευθούν στον εγκέφαλο περιοχές τόσο με αυξημένη όσο και με ελαττωμένη άρδευση.

Στον πίνακα 3 φαίνονται συνοπτικά οι αιτίες που προκαλούν αύξηση της ICP σε ασθενείς με ΚΕΚ.

Πίνακας 3.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΥΞΗΣΗΣ ΤΗΣ ICP ΣΕ ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΚΑΚΩΣΕΙΣ	
Δημιουργία μάζας	Αιμάτωμα
Εγκεφαλικό οίδημα (oedema)	Αληθές
Εγκεφαλική εξοίδηση (swelling)	Αύξηση του εγκεφαλικού όγκου αίματος Διαστολή αρτηριών (ενεργητική- παθητική) Συμφόρηση/ απόφραξη φλεβών

Η επίδραση του αιματώματος στην αύξηση της ICP είναι προφανής. Η απόλυτη όμως τιμή της ICP είναι λιγότερο σημαντική από τον ρυθμό αυξήσεώς της όπως και από άλλους παράγοντες όπως η παρουσία εγχολεασμού, το μέγεθος, η φύση και ο εντοπισμός της βλάβης και η ύπαρξη οστικών ελλειμμάτων και διαρροών ENY.

Είναι δυνατόν να δημιουργηθούν διαβαθμίσεις της ICP όταν υπάρχει εγχολεασμός τμήματος του εγκεφάλου. Η απόφραξη της ελεύθερης ροής του ENY μεταξύ των τμημάτων του εγκεφάλου, αφενός μεν καταργεί την ρυθμιστική δράση του ENY στην αύξηση της ICP, αφετέρου δε οδηγεί σε μεγαλύτερη και ταχύτερη αύξηση της ICP στο τμήμα του εγκεφάλου που βρίσκεται η

πρωτοπαθής βλάβη.

Επίσης, η μετάδοση των πιέσεων κατά μήκος της σκληράς μήνιγγας εξαρτάται από την προσκόλλησή της στο κρανίο. Όταν η σκληρά μήνιγγα είναι προσκολλημένη στο κρανίο γύρω από μία επισκληρίδια βλάβη (π.χ. αιμάτωμα), η τοπική επέκταση της βλάβης μπορεί να προκαλέσει παραμόρφωση και συμπίεση του στελέχους πριν να προκληθεί σημαντική ενδοκρανιακή υπέρταση. Στην αντίθετη περίπτωση η ενδοκρανιακή πίεση αυξάνεται σημαντικά πριν να προκληθεί παραμόρφωση του εγκεφαλικού στελέχους, όπως συμβαίνει κατά κανόνα στα υποσκληρίδια αιματώματα.

Η μετάδοση των πιέσεων, διαμέσου της εγκεφαλικής ουσίας είναι περισσότερο σύνθετη. Η τοπική αύξηση της πίεσης στο εγκεφαλικό παρέγχυμα μεταδίδεται μόνο μερικά στην επιφάνεια του εγκεφάλου. Η κατεύθυνση της μετάδοσης της πίεσης και ο βαθμός μετάδοσής της, εξαρτάται από τις ελαστικές ιδιότητες του εγκεφαλικού ιστού και των αγγείων που περιβάλλουν τη βλάβη.

Ο εντοπισμός επίσης μιας ενδοεγκεφαλικής μάζας, εμπεριέχει διαφορετικό κίνδυνο παραμόρφωσης και συμπίεσης του εγκεφαλικού στελέχους. Για παράδειγμα, ο αφορισμός του κροταφικού λοβού με τα οστά του κρανίου πλάγια, πρόσθια και οπίσθια καθώς και η γειννιάσή του με το εγκεφαλικό στέλεχος έχουν σαν αποτέλεσμα, μικρές μόνο μάζες του κροταφικού λοβού να προκαλούν σημαντική παρεκτόπιση και συμπίεση του εγκεφαλικού στελέχους. Αντίθετα, οι βλάβες στον ινιακό και μετωπιαίο λοβό πρέπει να είναι πολύ μεγαλύτερες για να προκαλέσουν τα πιο πάνω φαινόμενα.

Η ύπαρξη οστικού ελλείμματος, με την προϋπόθεση ότι έχει διανοιγεί και η σκληρή μήνιγγα, οδηγούν σε εσφαλμένα χαμηλές τιμές ICP, οι οποίες δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον καθορισμό της πρόγνωσης και της θεραπείας. Κάτι παρόμοιο συμβαίνει στην περίπτωση διαρροής ENY και σε παρουσία πνευμοεγκεφάλου.

1.5. Εγκεφαλικό οίδημα-εγκεφαλική εξοίδηση

Ερχόμαστε λοιπόν στην οντότητα του **μετατραυματικού εγκεφαλικού οιδήματος** (brain edema) και της **αγγειακής εγκεφαλικής εξοίδησης** (brain swelling).

Η διαφορά τους έγκειται στο ότι σαν οίδημα νοείται η αύξηση του όγκου του εγκεφάλου από αύξηση του ύδατος του εγκεφαλικού ιστού, ενώ σαν εξοίδηση νοείται η αύξηση του εγκεφαλικού όγκου αίματος. Τις πρώ-

τες μάλιστα ώρες μετά από το ατύχημα, η εγκεφαλική εξοίδηση αποτελεί το συχνότερο αίτιο διόγκωσης του εγκεφάλου. Δεν πρέπει όμως σε καμία περίπτωση να συγχέεται με το αληθές εγκεφαλικό οίδημα, γιατί παρόλο που και οι δυο μορφές οδηγούν σε αύξηση της ICP και δευτερογενή ισχαιμία, η θεραπευτική τους αντιμετώπιση είναι εντελώς διαφορετική.

Οι μορφές που μπορεί να πάρει το μετατραυματικό εγκεφαλικό οίδημα είναι αρκετές, όπως φαίνεται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4.

ΜΟΡΦΕΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΟΙΔΗΜΑΤΟΣ	
Εγκεφαλικό οίδημα (Brain oedema)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Αγγειογενές-αγγειακή βλάβη (θλάση, ρήξη, ενδοεγκεφαλικό αιμάτωμα) 2. Υδροστατικό-αύξηση της διατοχοματικής πίεσης (κατάργηση της αυτορρύθμισης, απότομη αποσυμπίεση του εγκεφάλου) 3. Κυτταροτοξικό-ανεπάρκεια της αντλίας της μεμβράνης από έλλειψη ενέργειας (ισχαιμία) 4. Υποωσμωτικό-υπوناتριαμιά 5. Διάμεσο-υδροκέφαλος υψηλής πίεσης

1. Το **αγγειογενές εγκεφαλικό οίδημα** πιστεύεται ότι οφείλεται σε διατραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού που επιτρέπει την έξοδο νατρίου νερού και πρωτεϊνών στον διάμεσο χώρο. Σχηματίζεται συνήθως στη φαιά ουσία αλλά συγκεντρώνεται στη λευκή που έχει μεγαλύτερη ευενδοτότητα. Ο ρυθμός παραγωγής του οιδήματος αυξάνεται σε υπερχυμνία, αρτηριακή υπέρταση και πυρετό, και ελαττώνεται επί αυξημένης ICP, υποκαπνίας και ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης και της θερμοκρασίας.

Το πιο πιθανό είναι ότι η διάχυτη αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών του εγκεφάλου μετά από ΚΕΚ οφείλεται σε κάποιας μορφής βλάβη της ενδοθηλιακής μεμβράνης. Σημειωτέον, η διαπερατότητα των τριχοειδών του εγκεφάλου είναι 100-1000 φορές μικρότερη από αυτήν των μυών ή του μεσεντερίου. Άλλοι προτεινόμενοι μηχανισμοί είναι η διάνοξη των στενών συνδέσεων που υπάρχουν ανάμεσα στα ενδοθηλιακά κύτταρα και η ενεργοποίηση του μηχανισμού της πινοκύττωσης.

Υπάρχει όμως και ένας αριθμός ουσιών που αυξάνουν τη διαπερατότητα της μεμβράνης των τριχοειδών και που έχουν ενοχοποιηθεί σε διαφορετικό βαθμό η καθεμία για τη δημιουργία του μετατραυματικού οιδήματος (πίν. 5).

Η **βραδυκινίνη** ανοίγει τις συνδέσεις των ενδοθηλια-

Πίνακας 5.

ΟΥΣΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΤΗΝ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΟΙΔΗΜΑΤΟΣ
Ισταμίνη
Σεροτονίνη
Βραδυκινίνη
Αραχιδονικό οξύ
Προσταγλανδίνες (PGA ₂ , PGI ₂ , PGE ₂)
Λευκοτριένια LTC ₄
Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου υποξεία απελευθέρωση από τα μιτοχόνδρια κατεχολαμίνες οξειδάση της ξανθίνης ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα μεταβολισμός του αραχιδονικού οξέος
Παράγων χάλασης εκ του ενδοθηλίου (EDRF-NO)
Αδενοσίνη/ATP
Ουσία P
Πεπτιδίο σχετιζόμενο με το γονίδιο της καλσιτονίνης

κών κυττάρων από το εξωτερικό προς το εσωτερικό του τριχοειδούς, διαστέλλει τα εγκεφαλικά αγγεία και έχει πιθανώς συνεργική δράση με τις προσταγλανδίνες. Η **σεροτονίνη** αυξάνει τη διαπερατότητα των τριχοειδών αλλά δεν έχει ενοχοποιηθεί άμεσα για τη δημιουργία οιδήματος όπως συμβαίνει με την ισταμίνη, η οποία προκαλεί ταυτόχρονα και αγγειοδιαστολή. Το **αραχιδονικό οξύ** και τα προϊόντα του μεταβολισμού του (προσταγλανδίνες και λευκοτριένια) φαίνεται ότι επηρεάζουν τον αιματεγκεφαλικό φραγμό και συμμετέχουν στην παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου αλλά ο ρόλος τους στην πρόκληση του μετατραυματικού εγκεφαλικού οιδήματος δεν έχει διευκρινιστεί επαρκώς.

Οι **ελεύθερες ρίζες** οξυγόνου ενοχοποιούνται τόσο για αγγειοδιαστολή όσο και για επιδείνωση του μετατραυματικού εγκεφαλικού οιδήματος.

Από τη στιγμή που θα "ανοίξει" ο αιματεγκεφαλικός φραγμός, οι παράγοντες που αυξάνουν την τοπική αιματική ροή, αυξάνουν και τον βαθμό σχηματισμού του εγκεφαλικού οιδήματος. Τέτοιοι παράγοντες είναι ο ενδοθηλιακός παράγων χάλασης (EDRF - NO), η αδενοσίνη/ATP, η ουσία P και το "calcitonin gene-related peptide".

2. Στο **υδροστατικό εγκεφαλικό οίδημα** έχουμε επίσης εξωκυττάρια συλλογή υγρού, τη φορά αυτή φτωχού σε πρωτεΐνες, που οφείλεται σε απότομη αύξηση της διαβάθμισης της υδροστατικής πίεσης μεταξύ του ενδοαγγειακού και του εξωαγγειακού χώρου. Στην περίπτωση μιας ΚΕΚ κάτι τέτοιο μπορεί να συμβεί σε ξαφνική αποσυμπίεση του εγκεφάλου π.χ. μετά την εκκένωση

ενός αιματώματος, που προκαλεί απότομη πτώση της ICP ή στα πλαίσια της κατάργησης της αυτορρυθμίσωσης της εγκεφαλικής αιματικής ροής, όταν έχουμε απότομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης χωρίς συνοδό αύξηση της ICP.

3. Το **κυτταροτοξικό εγκεφαλικό οίδημα** είναι μια ενδοκυττάρια διεργασία που αφορά κυρίως τα αστροκύτταρα και οφείλεται σε έλλειψη ενέργειας. Η διεργασία αρχίζει όταν η εγκεφαλική αιματική ροή (CBF) ελαττωθεί κάτω από το 40% της φυσιολογικής τιμής. Όταν η CBF πέσει κάτω από το 20% ανεπαρκεί η αντλία ιόντων της κυτταρικής μεμβράνης, γεγονός που συνεπάγεται την έξοδο καλίου και την είσοδο ασβεστίου στο κύτταρο και ενεργοποίηση του μηχανισμού καταστροφής που αναφέρθηκε πιο πάνω. Στα πλαίσια της ΚΕΚ, τόσο της εστιακής όσο και της διάχυτης βλάβης, η ισχαιμία και συνεπώς το κυτταροτοξικό οίδημα είναι πολύ συχνά φαινόμενα.

4. Το **υποωσμωτικό οίδημα** συμβαίνει όταν η ωσμωτικότητα του πλάσματος πέσει κάτω από ένα κρίσιμο όριο. Η συχνότερη αιτία στα πλαίσια της ΚΕΚ είναι η υπονατρίαμία με συγκέντρωση νατρίου στο πλάσμα μικρότερη από 125 mmol/lit όπως συχνά συμβαίνει σε αναπλήρωση των απωλειών με γλυκόζη 5%, σε αιμοκάθαρση και στο σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH. Το κρίσιμο επίπεδο του νατρίου ποικίλει ανάλογα με την ταχύτητα της μεταβολής και τη διάρκεια της υπονατρίαμίας, αλλά έχει σχέση και με το φύλο του αρρώστου. Έχει βρεθεί δηλαδή ότι οι γυναίκες είναι περισσότερο επιρρεπείς στη δημιουργία υποωσμωτικού οιδήματος.

5. Τέλος, το **διάμεσο εγκεφαλικό οίδημα** είναι μία σπάνια οντότητα που οφείλεται σε υδροκέφαλο υψηλής πίεσης και συνίσταται στη διήθηση υγρού στους περιτίς κοιλίες ιστούς. Είναι μάλιστα ακόμη πιο σπάνια μετά από ΚΕΚ επειδή στις λίγες περιπτώσεις που αναπτύσσεται υδροκέφαλος, αυτός ανήκει στην ποικιλία του υδροκέφαλου φυσιολογικής πίεσης.

Το οίδημα που παρατηρείται γύρω από τις εγκεφαλικές θλάσεις και αιμορραγίες θεωρείται από πολλούς αγγειογενούς αιτιολογίας, χωρίς όμως αυτό να είναι γενικά παραδεκτό. Είναι γνωστό ότι γύρω από την περιοχή της εγκεφαλικής θλάσης ή αιμορραγίας υπάρχει μία ζώνη ισχαιμίας. Έτσι λοιπόν το οίδημα στην περιοχή αυτή μπορεί να οφείλεται σε ελαττωμένη προσφορά ενέργειας, να είναι δηλαδή μάλλον κυτταροτοξικό παρά αγγειογενές.

Τις πιο πολλές φορές, στη δημιουργία του εγκεφαλικού οιδήματος συμβάλλουν περισσότεροι από έναν μηχανισμοί π.χ. η αύξηση της υδροστατικής ή η ελάττωση της ωσμωτικής πίεσης επιτείνουν τον σχηματισμό του αγγειογενούς οιδήματος και ούτω καθεξής.

Πέρα όμως από τους μηχανισμούς δημιουργίας του εγκεφαλικού οιδήματος, υπάρχουν και παράγοντες που επιδρούν στην κατακράτηση του οιδήματος που ήδη δημιουργήθηκε. Τέτοιος είναι η ευενδοτότητα (compliance) του εγκεφαλικού ιστού. Όπως ήδη αναφέρθηκε αυτή είναι μεγαλύτερη στη λευκή ουσία, με αποτέλεσμα εκεί να έχουμε μεγαλύτερο βαθμό οιδήματος. Ένας άλλος παράγοντας είναι το ποσό της πρωτεΐνης του οιδήματος. Και ενώ το μέγεθος του πρωτεϊνικού μορίου είναι αυτό που καθορίζει την ευκολία εξόδου από τον αγγειακό χώρο, το ηλεκτρικό φορτίο του είναι εκείνο που καθορίζει τη συμπεριφορά του από τη στιγμή που θα βρεθεί στο διάμεσο χώρο. Έτσι οι ανιονικές πρωτεΐνες όπως η λευκωματίνη, περνούν τον διαταραγμένο αιματοεγκεφαλικό φραγμό σχετικά εύκολα αλλά απομακρύνονται εξίσου εύκολα, ενώ οι κατιονικές πρωτεΐνες, όπως τα τμήματα της IgG, περνούν δύσκολα αλλά παραμένουν προσκολλημένες στον διάμεσο χώρο.

Η αποκατάσταση της εγκεφαλικής αιματικής ροής μετά από ένα ισχαιμικό επεισόδιο σώζει μερικά νευρικά κύτταρα μπορεί όμως παράδοξα να οδηγήσει σε επίταση του οιδήματος, της δευτεροπαθούς αγγειακής βλάβης, της παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου και της υπεροξειδωσις των λιπών των κυτταρικών μεμβρανών (reperfusion damage). Σύμφωνα με τους περισσότερους ερευνητές οφείλεται στην παραγωγή υδροξυλικής ρίζας από τη μικροκυκλοφορία του εγκεφάλου.

Τις πρώτες μέρες μετά από μία ΚΕΚ, η ICP είναι συνήθως υψηλή και ασταθής. Η κύρια αιτία της αυξημένης ICP δεν είναι το εγκεφαλικό οίδημα, αλλά μεταβολές στον αγγειακό όγκο του εγκεφάλου. Εγκεφαλική εξοίδηση (brain swelling) μπορεί να συμβεί λόγω διαστολής των εγκεφαλικών αρτηριών που μπορεί να προκληθεί είτε ενεργά από διέγερση του εγκεφαλικού στελέχους είτε παθητικά από διαταραχή της αυτορρύθμισης της εγκεφαλικής ροής αίματος στα πλαίσια απότομης αύξησης της αρτηριακής πίεσης. Ένας άλλος μηχανισμός είναι η φλεβική απόφραξη. Η απόφραξη κάποιου μεγάλου φλεβικού κόλπου από εμπέσμα ή σχηματισμό θρόμβου μπορεί να προκαλέσει διάχυτη εγκεφαλική συμφόρηση, με κατάργηση του χώρου του ENY

στην αξονική τομογραφία και σοβαρή ενδοκρανιακή υπέρταση που μπορεί να επιμείνει για μήνες ή και χρόνια αν ο ασθενής επιζήσει.

Στον πίνακα 6. φαίνονται συνοπτικά όλοι οι παράγοντες που προκαλούν αύξηση του εγκεφαλικού όγκου αίματος.

Πίνακας 6.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΑΥΞΑΝΟΥΝ ΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΟΓΚΟ ΑΙΜΑΤΟΣ	
Υπερκαπνία	Οποιαδήποτε αύξηση του PCO ₂
Υποξογοναιμία	PaO ₂ < 60mmHg
Αύξηση θερμοκρασίας	Οποιαδήποτε αύξηση πάνω από 37°C
Διέγερση	Από πόνο ή άλλο ερεθίσμα
Ύπνος REM	
Κρίσεις "E"	
Πρωτοξειδίο του αζώτου	
Κεταμίνη	
Πτητικά αναισθητικά	Αλοθάνιο, ισοφλουράνιο, ενφλουράνιο
Φλεβική απόφραξη	● ρόμβωση φλεβικών κόλπων Αυξημένη ενδοθωρακική πίεση Απόφραξη της σφαγίτιδας

Ο μηχανισμός με τον οποίο το εγκεφαλικό οίδημα επηρεάζει την εγκεφαλική λειτουργία είναι κυρίως μέσω της αύξησης της ICP που οδηγεί σε εγκολεασμό κάποιου τμήματος του εγκεφάλου και επιτείνει την ισχαιμία που πιθανώς ήταν υπεύθυνη για τη δημιουργία του. Τέλος, οι ουσίες που εμπεριέχονται στο οίδηματικό υγρό μπορεί οι ίδιες να προκαλέσουν νευρική και αγγειακή δυσλειτουργία που τελικά οδηγεί σε επίταση της ισχαιμίας και του σχηματισμού οιδήματος.

Σε μια πρόσφατη και λεπτομερή εκτίμηση 100 ασθενών με ΚΕΚ που έφεραν συγχρόνως και άλλες κακώσεις, βρέθηκε ότι 92% από αυτούς είχαν μια ή περισσότερες δευτεροπαθείς διαταραχές για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 5 λεπτά κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους σε μία καλά επανδρωμένη και εξοπλισμένη Μ.Ε.Θ. (πίνακας 7).

1.6. Ανακεφαλαίωση

Ανακεφαλαιώνοντας λοιπόν, μπορούμε να πούμε ότι η πρωτοπαθής βλάβη του εγκεφάλου μετά από μία ΚΕΚ μπορεί να πάρει τη μορφή της εστιακής ή της διάχυτης βλάβης, ανάλογα με τις συνθήκες του ατυχήματος που την προκάλεσαν και μπορεί να είναι μέχρι ένα σημείο αναστρέψιμη, τουλάχιστο για κάποιες λίγες ώρες μετά το ατύχημα. Οι ασθενείς όμως υπόκεινται και σε μία σειρά δευτεροπαθών διαταραχών που μπο-

Πίνακας 7.

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΕ 100 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΕΚ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΣΤΗ ΜΕΘ			
Τύπος διαταραχής	Αριθμός ασθενών που ελέγχθηκαν	Αριθμός ασθενών με διαταραχή	Ποσοστό (%)
Αυξημένη ICP (>20mmHg)	60	50	83
Ελαττωμένη MAP (<70mmHg)	91	69	76
Ελαττωμένη CPP (<60mmHg)	58	45	78
Υποξαιμία (SaO ₂ <90%)	90	39	43
Υπερχαπνία	57	17	30
Σοβαρή υποχαπνία	57	21	35
Υπερπυρεξία (θ>38°C για >1h)	87	76	87

Miller JD (1993). Head injury. *Journ Neurology Neurosurg and Psych* 56: 442

ρούν δυναμικά να οδηγήσουν σε δευτερογενή εγκεφαλική βλάβη που είναι κυρίως ισχαιμικής αιτιολογίας. Οι κύριοι διαμεσολαβητές της δευτεροπαθούς εγκεφαλικής βλάβης είναι οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που παράγονται με μία πληθώρα μηχανισμών, τα διεγερτικά αμινοξέα (γλουταμινικό και ασπαρτικό) και οι αλλαγές της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του ασβεστί-

ου. Η σε βάθος έρευνα των αλλοιώσεων σε κυτταρικό επίπεδο και η κατανόηση των μηχανισμών που τις προκαλούν ίσως στο μέλλον να επιτρέψουν τη δημιουργία ουσιών που θα αποτρέπουν τη βλάβη των νευρικών κυττάρων μετά από μια ΚΕΚ. Τέτοιες ουσίες μπορεί να είναι 1) αναστολείς της απελευθέρωσης του γλουταμινικού, 2) ανταγωνιστές των υποδοχέων AMPA και NMDA, 3) αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, 4) αναστολείς της παραγωγής υπεροξειδίου, 5) αδρανοποιητές των ελευθέρων ριζών οξυγόνου, 6) χημικές ουσίες που δεσμεύουν το σίδηρο και 7) ουσίες που σταθεροποιούν την κυτταρική μεμβράνη.

Υπό το φως λοιπόν των στοιχείων παθοφυσιολογίας που αναφέρθηκαν, η θεραπεία των ασθενών αυτών πρέπει να στοχεύει τόσο στον περιορισμό της πρωτοπαθούς βλάβης όσο και στην πρόληψη και διόρθωση όλων των δυσμενών εκείνων καταστάσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε δευτεροπαθή βλάβη. Στόχος λοιπόν είναι η διατήρηση του ασθενούς σε μια κατά το δυνατόν ιδανική κατάσταση αιμάτωσης του εγκεφάλου που αποσκοπεί στη δημιουργία περιβάλλοντος ευνοϊκού για την αναγέννηση των νευρικών κυττάρων, όπου αυτή είναι δυνατή.

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Aldrich E, Eisenberg H, Sayclihari C, et al: Diffuse brain swelling in severe-head-injured patients. *J. Neurosurg* 1992, 76:450-454.
- Bouma GJ, Muizelaar JP, Choi SC, et al: Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia. *J Neurosurg* 1991, 75:685-693.
- Bocchocchina M, Latronica N, Zani D, et al: Free radical included lipoperoxidation and severe head injury-a clinical study. *Int Care Med* 1990, 16:444.
- Boisvert DPJ, Schreiber C.: Interrelationship of excitotoxic and free radical mechanisms. In: Kriegstein J, Oberpichler-Schwenk, (eds) *Pharmacology of Cerebral ischemia*, Stuttgart, Germany 1992, pp. 311-320.
- Braughler JM, Hall ED: Central nervous system trauma and stroke. I. Biochemical considerations for oxygen radical formation and lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med* 1989, 6:289-301.
- Bullock R, Teasdale G: Head injury and brain ischemia: Monitoring and prediction of outcome. In: Thakeshita H. *Advances in brain resuscitation*. Tokyo, Springer-Verlag, 1991, pp. 233-245.
- Choi D.: Methods of antagonizing glutamate neurotoxicity. *Cerebr Brain Met. Rev* 2, 1990, 105-147.
- Cliffon GL, Robertson CS, Grossman RG, et al.: The metabolic response to severe head injury *J Neurosurg* 1984, 60: 687-696.
- Dearden N.: Brain oedema and raised intracranial pressure after head injury. In JL Vincent (ed) *Yearbook of Intensive Care Med* pp. 1992, 537-552.
- El Adawy Y, Rosner MJ.: Cerebral perfusion pressure, autoregulation and the PVI reflection point: Pathological ICP. In Hoff JT, Betz Al (eds): *Intracranial Pressure*, VII, Berlin, Springer-Verlag, pp. 1989, 829-833.
- Faden Al, Demediuk P, Panter SS, et al.: The role of excitatory amino acids and NMDA receptors in

- traumatic brain injury. *Science* 1989, 244: 798-800.
12. Gade G, Beckner D, Miller J, et al.: Pathology and pathophysiology of head injury. In Youmans JR (ed): *Neurological Surgery*, Philadelphia, WB Saunders, pp. 1990, 11965-12015.
 13. Gennarelli TA.: Mechanisms of brain injury. *J. Emerg Med* 1993, 11:5-11.
 14. Gentleman D.: Preventing secondary brain damage after head injury: a multidisciplinary challenge injury 1990, 21:305-8.
 15. Gentleman D.: Causes and effects of systemic complications among severely head injured patients transferred to a neurosurgical unit. *Int. Surg* 1992, 77:297-302.
 16. Glaum SR, Holzwarth JA, Miller RJ.: Glutamate receptors activate Ca mobilization and Ca influx into astrocytes, *Proc Natl Acad Sci USA* 1990, 87:3454-3458.
 17. Goldstein M.: Traumatic brain injury: a silent epidemic. *Ann Neurol* 1990, 27:327.
 18. Graham DI, Adams JH, Gennarelli TA.: Mechanisms of non-penetrating head injury. *Prog Clin Biol Res* 1988, 264:159-68.
 19. Hall ED.: The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone. *J. Neurosurg* 1992, 76:13-22.
 20. Ikeda Y, Long DM.: The molecular basis of brain injury and brain edema: the role of oxygen free radicals, *Neurosurgery* 1990, 27:1-11.
 21. Jones NR, Blumberg PC, North JB.: Acute subdural hematomas: aetiology, pathology and outcome. *Aust N J J Surg* 1986, 56:907-13.
 22. Kalima H, Rehncrona S, Soderfekt B, et al.: Brain lactic acidosis and ischemic cell damage. *Eur J Intensive Care Med* 1981, 1:313-327.
 23. Kontos HA, Povlishock JT.: Oxygen radicals in brain injury. *Central Nervous System Trauma* 1986, 3:257-263.
 24. Marmarou A, Anderson R, Ward J, et al.: Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma *J. Neurosurg* 1991, 75:59-66.
 25. Marmarou A, Tabaddor K.: Intracranial pressure Physiology and pathophysiology In: *Head Injury M Cooper* (ed) JB Lippincott Co Philadelphia, pp. 1993 203-222.
 26. Meldrum B.: Protection against ischemic neuronal damage by drug acting on excitatory neurotransmission. *Cerebr Brain Metab Rev* 1990, 2:27-57.
 27. Meldrum B, Evans M, Griffiths T, Simon R.: Ischaemic brain damage: the role of excitatory activity and of calcium entry. *Br J. Anaesth* 1985, 57:44-46.
 28. Mendelow AD, Teasdale GM.: Pathophysiology of head injuries. *Br J Surg* 1983, 70:641-650.
 29. Meyer FB, Sundt TM, Yanagihara T, Anderson RE.: Focal cerebral ischemia: pathophysiologic mechanisms and rational for future avenues of treatment. *Mayo Clin Proc.* 1987, 59: 498-505.
 30. Miller JD.: Traumatic brain swelling and edema. In: M. Cooper *Head injury*. Philadelphia JB Lippincott Co pp. 1993, 331-350.
 31. Miller JD.: Head injury. *J. Neurol Neurosurg Psych* 1993, 56:440-447.
 32. Muizelaar J, Marmarou A, de Salles A.: Cerebral blood flow and metabolism in severely head injured children. *J. Neurosurg* 1989, 71:63.
 33. Pellegrini-Giampietro DE, Cherici G, Alesiani M, et al.: Excitatory amino acid release and free radical formation may cooperate in the genesis of ischemia-induced neuronal damage *J Neurosci* 1990, 10: 1035-1041.
 34. Pickard J, Czosnyka M.: Management of raised intracranial pressure. *J Neurology Neurosurg Psych* 1993, 56, 845-858.
 35. Pitts LH, Kktis JV, Juster R, et al.: ICP and outcome in patients with severe head injury, in Shulman K, Marmarou A, Miller JD, et al (eds): *Intracranial pressure IV Berlin: Springer Vertag*, pp 1980, 5-9.
 36. Povishock JT.: Traumatically induced axonal injury: pathogenesis and pathological implications *Brain Pathology* 1992, 2:1-12.
 37. Povilshock JT, Erb De, Astrue J.: Axonal response to traumatic brain injury: reactive axonal change, deafferntiation and neurospasticity. *J. Neurotrauma* 9: (Suppl 1) 1992, S189-S200.
 38. Rosner MJ.: Cerebral perfusion pressure: the link between intracranial pressure and systemic circulation. In Wood JH (ed): *Cerebral blood flow: Physiologic and clinical aspects*. McGraw-Hill, New York, 1987, pp. 425-448.
 39. Rosner MJ.: Vasodiatory cascade and intracranial pressure. In Teasdale GM, et ad 9eds): *Intracranial Pressure*, VI, new York, Springer Verlag, pp 1985, 137-145.
 40. Sano K, Asano T, Tanishima T, Sasaki T.: Lidi peroxidation as a cause of cerebral vasospasm *Neurol Res* 1980, 2: 253-272.
 41. Sauer D.: EAA receptors and excitotoxicity. *DN & P* 1993, 6:88-94.
-

42. Saul TG, Ducker TB.: Effect of intracranial pressure monitoring and aggressive treatment on mortality in severe head injury. *J. Neurosurg* 1982, 56:498-503..
 43. Siesjo BK.: Mechanisms of ischemic brain damage. *Crit Care Med* 1988, 16:954-963.
 44. Siesjo BK.: Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia: part 1: pathophysiology. *J Neurosurg* 1992, 77: 169-184.
 45. Siesjo BK, Aharth CD, Bengtsson F.: Free radicals and brain damage *Cerebrovasc Metab Rev* 1989, 1: 165-211.
 46. Traystman RJ, Kirsch JR, Koehler RC. Oxygen radical mechanisms of brain injury following ischemia and reperfusion (1991) *J Appl Physiol* 71:1185-1195.
 47. Tsuyumu M, Reulen HJ, Pringleau G.: Dynamics of formation and resolution of vasogenic brain edema. Measurement of edema clearance into ventricular CSF. *Acta Neurochir* 1981, 57 1-13.
 48. Wahl M, Unterberg A, Baethman A, Schilling L.: Mediators of blood-brain barrier dysfunction and formation of vasogenic brain edema. *J. Cereb Blood Flow Metab* 1988, 8:621-34.
 49. Wei EP, Dietrich WD, Povishock JT et al.: Functional morphological and metabolic abnormalities of the cerebral microcirculation after concussive brain injury *Circ Res* 1980, 46:37-47.
 50. Μπαλογιάννης Σ.: Ο ρόλος του αββεστίου εις την ζωήν και τον θάνατον του νευρικού κυττάρου, 1994
-