

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Παθοφυσιολογική προσέγγιση της επιβάρυνσης των νευρογνωσιακών διαταραχών σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση

Η πρόκληση κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων (ΚΕΚ) συνιστά ένα αδιαμφισβήτητο πρόβλημα δημόσιας υγείας. Οι καλύτερα τεκμηριωμένοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην κλινική εξέλιξη των ΚΕΚ είναι η διάχυτη βλάβη των νευραξόνων, η απώλεια νευρώνων, η ελαττωματική αναδίπλωση πρωτεϊνών, η επίμονη νευροφλεγμονή και οι μεταβολές σε επίπεδο νευροδιαβιβαστικών συστημάτων. Οι διαταραχές αυτές φαίνεται ότι είναι αλληλένδετες, καθώς η οριστική εγκεφαλική βλάβη αποτελεί απόρροια της αλληλοδιάδοξης επίδρασης των πρωτοπαθών και των δευτεροπαθών προσβολών σε συνδυασμό με την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Εκτός από την πρόκληση πρώιμων και άμεσα αναγνωρίσιμων βλαβών, η ανάπτυξη μακροχρόνιων νευρογνωσιακών και νευροεκφυλιστικών διαταραχών συνιστά συνήθη επιπλοκή που επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι νευρογνωσιακές διαταραχές περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα όψιμων επιπλοκών της ΚΕΚ, με τις διαταραχές της μνήμης, της προσοχής, της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών και των εκτελεστικών λειτουργιών να αποτελούν τις πλέον συνήθεις κλινικές εκδηλώσεις. Ως αντιμετώπιση πρώτης γραμμής προτείνεται η μη φαρμακολογική προσέγγιση που περιλαμβάνει τη συμμετοχή του ασθενούς σε προγράμματα εκπαίδευσης, ρεαλιστικής στοχοθεσίας, μεταβολής του τρόπου ζωής και αποκατάστασης των νευρογνωσιακών λειτουργιών. Οι φαρμακολογικοί παράγοντες που έχουν μελετηθεί εκτενέστερα στην κλινική πράξη είναι οι ανταγωνιστές των υποδοχέων NMDA, οι ενεργοποιητές της οδού των κατεχολαμινών και της χολινεργικής οδού ή οι παράγοντες οι οποίοι συνδυάζουν τις παραπάνω δράσεις. Η αποσαφήνιση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών και η τεκμηρίωση του ρόλου των σύγχρονων μεθόδων νευροπροστασίας-αποκατάστασης θα συμβάλει τα μέγιστα στη βελτιστοποίηση της νευρογνωσιακής έκβασης των εκατομμυρίων ασθενών που επιβιώνουν έπειτα από ΚΕΚ.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πρόκληση κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων (ΚΕΚ) συνιστά ένα αδιαμφισβήτητο πρόβλημα δημόσιας υγείας, που αφορά εκατομμύρια ανθρώπους ανά έτος. Η επίπτωση τους υπολογίζεται σε 939 περιστατικά ανά 100.000 άτομα, δηλαδή σε παγκόσμιο επίπεδο 69 εκατομμύρια άνθρωποι ετησίως υφίστανται κάποια σοβαρή ΚΕΚ.¹ Τα συνηθέστερα αίτια των ΚΕΚ είναι τα τροχαία ατυχήματα, οι πτώσεις, η άσκηση φυσικής βίας και τα αθλητικά ατυχήματα. Οι ΚΕΚ, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, αφορούν κυρίως άτομα νεαρής ηλικίας και αθλητές, ενώ σε ακραίες ηλικιακές ομάδες η

πτώση από ύψος συνιστά τον συνηθέστερο μηχανισμό πρόκλησης των ΚΕΚ.²

Στην κλασική της προσέγγιση η ΚΕΚ αναγνωρίζεται ως ένα οξύ και βίαιο συμβάν με βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις. Τις τελευταίες όμως δεκαετίες, ολοένα και περισσότερα κλινικά δεδομένα αναδεικνύουν τον ιδιαίτερο ρόλο της ΚΕΚ στην πρόκληση επίμονων και μακροχρόνιων (διά βίου) νευρολογικών επιπλοκών, με σημαντικότερη την προαγωγή νευροεκφυλιστικών διεργασιών, όπως για παράδειγμα η χρόνια τραυματική εγκεφαλοπάθεια (chronic traumatic encephalopathy, CTE).³

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2020, 37(4):445-456
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2020, 37(4):445-456

Κ. Παπαδοπούλου,
Γ. Τσαούση

Μονάδα Εντατικής Θεραπείας,
Κλινική Αναισθησιολογίας, Ιατρική
Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

The pathophysiological approach
to neurocognitive impairment
following traumatic brain injury

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Κρανιοεγκεφαλική κάκωση
Νευροαξονική βλάβη
Νευρογνωσιακή λειτουργία
Νευροφλεγμονή

Υποβλήθηκε 2.2.2020
Εγκρίθηκε 13.2.2020

2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην κλινική εξέλιξη των ΚΕΚ είναι πολύπλοκοι και όχι πλήρως αποσαφηνισμένοι. Ως οι καλύτερα τεκμηριωμένοι θεωρούνται η διάχυτη βλάβη των νευραξόνων, η απώλεια νευρώνων, η ελαττωματική αναδίπλωση πρωτεϊνών, η επίμονη νευροφλεγμονή και οι μεταβολές σε επίπεδο νευροδιαβιαστικών συστημάτων. Οι διαταραχές φαίνεται ότι είναι αλληλένδετες, καθώς η οριστική εγκεφαλική βλάβη αποτελεί απόρροια της αλληλοδιάδοξης επίδρασης των πρωτοπαθών και των δευτεροπαθών προσβολών σε συνδυασμό με την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος (πίν. 1).

2.1. Πρωτοπαθείς διαταραχές

2.1.1. Διάχυτες εγκεφαλικές βλάβες. Η εκδήλωση διάχυτων εγκεφαλικών βλαβών επέρχεται ως συνέπεια της πρόκλησης βλάβης των νευραξόνων με συνοδό νευροαγγειακή κάκωση. Ανάλογα με τη βαρύτητα της κάκωσης, η επίδραση μηχανικών δυνάμεων προκαλεί *διάχυτη αξονική βλάβη* (diffuse axonal injury, DAI) μέσω είτε της άμεσης διατομής είτε της δομικής βλάβης των κυτταροπλασματικών μεμβρανών των νευραξόνων.⁴ Οι βλάβες αυτές εκδηλώνονται συνήθως στους κόμβους του Ranvier, με επακόλουθη δημιουργία τραυματικών πόρων. Η βλάβη της κυτταρικής μεμβράνης προκαλεί απορρύθμιση των ιοντικών διαύλων, με συνέπεια την εισροή ιόντων ασβεστίου στο εσωτερικό του κυττάρου. Η αυξημένη συγκέντρωση του ενδοκυττάρου ασβεστίου πυροδοτεί την ενεργοποίηση διαφόρων πρωτεασών (κυστεΐνης, καλπαΐνης, καθεψίνης, κασπάσης), διεργασία η οποία

συντελεί στην καταστροφή των μιτοχονδρίων και στην απώλεια των μικροσωληνίσκων (εικ. 1).^{5,6} Η επιτεινόμενη δυσλειτουργία της κυτταρικής μεμβράνης οδηγεί σε περι-αξονικό οίδημα, η πρόκληση του οποίου γίνεται αντιληπτή με τη βοήθεια μικροσκοπίου με τον εντοπισμό «αξονικών σφαιριδίων» (axonal bulbs), τα οποία δημιουργούνται από τη συσσώρευση β-αμυλοειδούς και πρωτεΐνης Tau.⁶ Οι παραπάνω βιοχημικές μεταβολές ενδέχεται να οδηγήσουν σε δευτεροπαθή διατομή του νευράξονα σε διάστημα 24–72 ωρών μετά την ΚΕΚ.⁷

Η DAI έχει ως κύριες συνέπειες τη διακοπή της μετάδοσης κεντρομόλων ερεθισμάτων, τη διάχυτη νευρωνική δυσλειτουργία και την πρόκληση πρωτοπαθούς έκπτωσης του επιπέδου συνείδησης. Στην περίπτωση εξέλιξης της αξονικής βλάβης που οδηγεί στη διατομή του νευράξονα –που είναι σε συνέχεια με το κυτταρικό σώμα– θα συνεχίσει να εμφανίζει εξοίδηση, ενώ το απώτερο τμήμα θα υποστεί βαλεριανή εκφύλιση (Wallerian degeneration).⁵

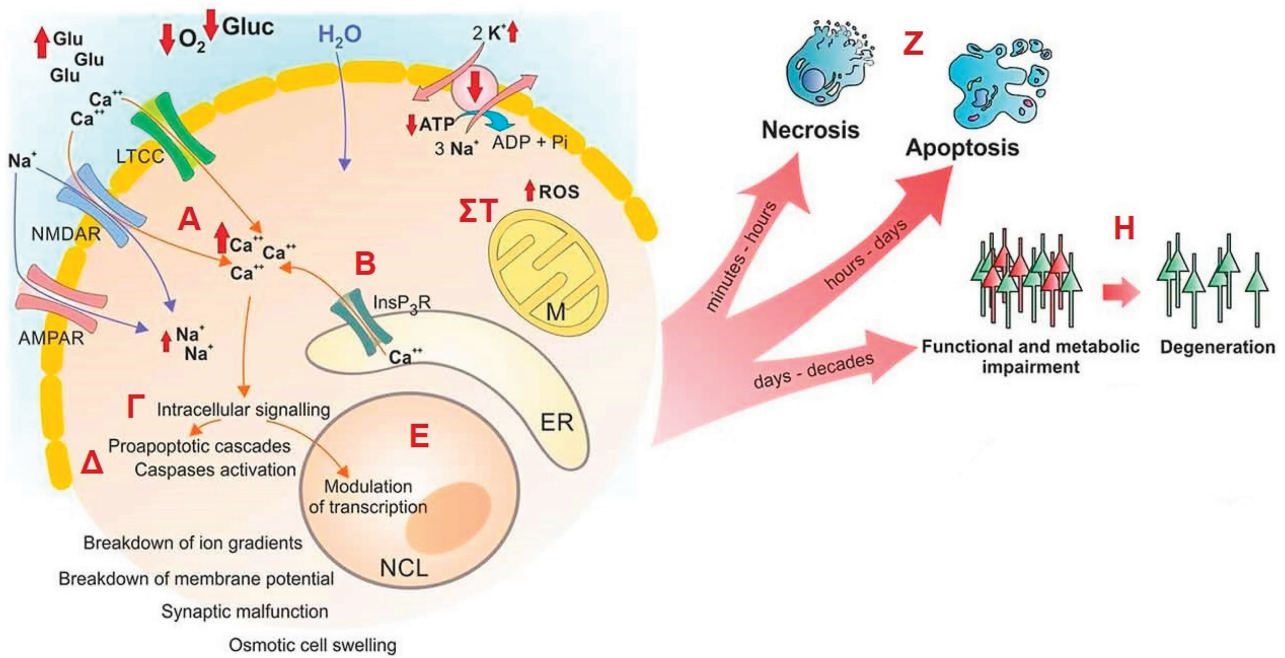
Σε σοβαρή νευρωνική εκφύλιση λόγω εκτεταμένης εγκεφαλικής βλάβης αναμένεται η εκδήλωση επιληπτικής δραστηριότητας, εγκεφαλικής ατροφίας με συνοδό διεύρυνση των κοιλιών του εγκεφάλου, εμμένουσα φυτική κατάσταση, ενώ η νευροαπεικονιστική παρουσία αλλοιώσεων της λευκής ουσίας στα αρχικά στάδια της κάκωσης θεωρείται ως αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης εμφάνισης όψιμων νευρογνωσιακών διαταραχών.⁸

Ωστόσο, σε αντίθεση με την κοινή αντίληψη ότι μετά την πρωτοπαθή διατομή των νευραξόνων η νευρωνική βλάβη καθίσταται μη αναστρέψιμη, από πειραματικές μελέτες προκύπτει ότι η διατομή των νευρώνων δεν συνεπάγεται απαραίτητα και τον θάνατο των νευρωνικών κυττάρων. Πιο συγκεκριμένα, μετά την DAI επιστρατεύονται επιδιορθωτικοί και αναγεννητικοί μηχανισμοί, στους οποίους περιλαμβάνεται η πλαστικότητα των υγιών νευρωνικών κυκλωμάτων και η αντικατάσταση των απωλεσθέντων νευρώνων. Ενώ αρκετοί νευρώνες μετά τη διατομή των νευραξόνων τους εμφανίζουν ατροφία, ταυτόχρονα ενεργοποιείται ισχυρή αναγεννητική απάντηση με προαγωγή της παραγωγής και της δράσης «νευροαναγεννητικών» παραγόντων που συμμετέχουν σε διαδικασίες αυξημένης μεταγραφικής δραστηριότητας.⁹ Παράλληλα, στο άπω τμήμα του νευρώνα αναδεικνύονται μορφολογικές μεταβολές συμβατές με αντιδραστική «εκβλάστηση» (sprouting), που συνδέεται με σημαντική αξονική επιμήκυνση με την πάροδο του χρόνου (εικ. 2).^{9,10}

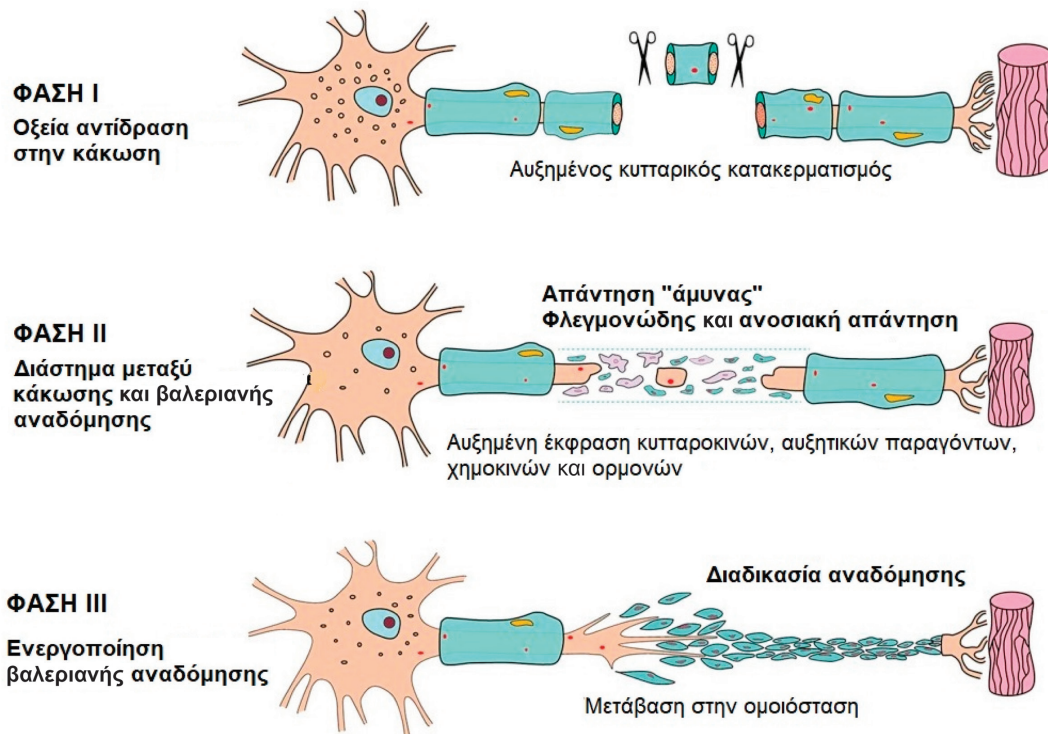
Η ενεργοποίηση μηχανισμών αναγέννησης φαίνεται ότι εξασφαλίζει την άλλοτε άλλης έκτασης αποκατάσταση της DAI, η οποία κλινικά αντικατοπτρίζεται από την όψιμη νευ-

Πίνακας 1. Ταξινόμηση των τύπων εγκεφαλικής βλάβης.

Τύπος εγκεφαλικής βλάβης	Διάχυτες	Εστιακές
Πρωτοπαθείς	Αξονική βλάβη	Εγκεφαλική θλάση
	Νευροαγγειακή κάκωση	Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία Εξωπαρεγχυματική εγκεφαλική αιμορραγία
Δευτεροπαθείς	Όψιμη νευρωνική βλάβη	Όψιμη νευρωνική βλάβη
	Εγκεφαλικό οίδημα	Εγκεφαλικό οίδημα
	Ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη	Ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη
	Υποξική εγκεφαλική βλάβη	Υποξική εγκεφαλική βλάβη
Μεταβολική διαταραχή	Μεταβολική διαταραχή	Μεταβολική διαταραχή



Εικόνα 1. Απλοποιημένη απεικόνιση των παθοφυσιολογικών και κυτταρικών διαδικασιών έπειτα από εστιακή κρανιοεγκεφαλική κάκωση.⁶ (Η αρχική εικόνα βρίσκεται στον ιστότοπο: https://www.frontiersin.org/files/Articles/241276/fnmol-10-00022-HTML/image_m/fnmol-10-00022-g001.jpg, με τροποποιήσεις). (Α, Β) Μαζική αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου (Ca^{2+}) λόγω βλάβης των ιοντικών διαύλων της κυτταρικής μεμβράνης και του ενδοπλασματικού δικτύου (endoplasmic reticulum, ER). (Γ) Ενεργοποίηση ενδοκυττάριων οδών (intracellular signalling). (Δ) Ενεργοποίηση των Ca^{2+} -εξαρτώμενων πρωτεασών (caspases activation). (Ε) Πρόκληση εκτεταμένης μιτοχονδριακής βλάβης (modulation transcription). (ΣΤ) Απελευθέρωση ελευθέρων ριζών οξυγόνου (radical oxygen species, ROS). Τελικό αποτέλεσμα αυτών των διεργασιών είναι η κυτταρική νέκρωση (necrosis)/ απόπτωση (apoptosis) ή η εκφύλιση (degeneration) των νευρωνικών κυττάρων (Ζ, Η).



Εικόνα 2. Μηχανισμοί βλάβης και αναδόμησης των νευροαξόνων.¹⁰ (Η αρχική εικόνα βρίσκεται στον ιστότοπο: https://www.frontiersin.org/files/Articles/249070/fncel-11-00022-HTML/image_m/fncel-11-00022-g007.jpg, με τροποποιήσεις).

ρολογική βελτίωση των ασθενών που έχουν υποστεί ΚΕΚ.⁴

Η *διάχυτη νευραγγειακή κάκωση* προκαλείται από την εξάσκηση μηχανικών επιδράσεων στον ενδοκράνιο χώρο ως συνέπεια της ΚΕΚ, όπως οι διατμητικές δυνάμεις (shearing force), τα πιεστικά φαινόμενα και η ενδοκράνια υπέρταση. Ο τραυματισμός των τριχοειδών αγγείων γύρω από τους νευράξονες οδηγεί στην πρόκληση πετεχειωδών αιμορραγιών.^{4,5} Ο βαθμός της αιμορραγίας στον νευρικό ιστό εξαρτάται σημαντικά από συστηματικούς παράγοντες, όπως η ηλικία, η αρτηριακή πίεση, η υποξία, οι διαταραχές του ηλεκτρικού μηχανισμού και η θερμοκρασία σώματος, ενώ σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει και η χρήση διαφόρων ουσιών όπως το οινόπνευμα, ή διάφορα φάρμακα.²

2.1.2. Εστιακές εγκεφαλικές βλάβες. Η εστιακή πρωτογενής βλάβη προκαλεί συνήθως τη δημιουργία φαινομένου μάζας, συχνά εξ αιτίας της πρόκλησης *εγκεφαλικής θλάσης ή και αιματώματος* (επισκληρίδιο, υποσκληρίδιο, ενδοπαρεγχυματικό) με πιθανές συνέπειες την παρεκτόπιση του εγκεφάλου, τον εγκολεασμό και την αιμορραγία του εγκεφαλικού στελέχους. Οι εστιακές βλάβες είναι ορατές ως ζώνες παρόμοιας κυτταρικής παθοφυσιολογίας με ομόκεντρη διάταξη γύρω από το σημείο της κάκωσης.² Στην *εσωτερική ζώνη* που εντοπίζεται πλησιέστερα προς τη βλάβη εκδηλώνεται δομική καταστροφή εγκεφαλικού ιστού, στη *δεύτερη ζώνη* τραυματική βλάβη χωρίς καταστροφή του ιστού και στην *εξωτερική ζώνη* ισχαιμία και οίδημα.⁵ Βιοψίες του εγκεφαλικού ιστού στο πρώτο 24ωρο μετά τη θλάση καταδεικνύουν τη σημαντική ενεργοποίηση ενδαγγειακής φλεγμονώδους αντίδρασης, ενώ η ανάπτυξη της φλεγμονής στις επόμενες 3–5 ημέρες επεκτείνεται και στο παρέγχυμα, προάγοντας την πρόκληση οίδηματος των νευρωνικών κυττάρων.^{2,4} Οι εγκεφαλικές θλάσεις συνήθως σε διάστημα ωρών–ημερών εξελίσσονται σε αιματώματα, αγγειογενές οίδημα και ισχαιμική νέκρωση.

Οι εστιακές εγκεφαλικές βλάβες (εγκεφαλική θλάση, υποσκληρίδιο αιμάτωμα, εγκεφαλικό έμφρακτο) έχουν συσχετιστεί με προαγωγή των μεταβολικών διεργασιών στον περιβάλλοντα εγκεφαλικό ιστό, που αποδίδεται αφ' ενός μεν στην αυξημένη αναερόβια γλυκόλυση λόγω της αυξημένης δραστηριότητας των ιοντικών διαύλων, αφ' ετέρου δε στην υπερέκκριση του γλουταμικού οξέος.⁴ Στις περιπτώσεις εγκατεστημένης εστιακής βλάβης εξαντλείται η εξωκυττάρια γλυκόζη στη ζώνη περιμετρικά της ισχαιμίας. Η εν λόγω μεταβολική κατάσταση διαρκεί αρκετές ημέρες–εβδομάδες, ενώ ακολουθεί μια περίοδος εβδομάδων–μηνών σημαντικού περιορισμού της γλυκόλυσης που διαρκεί έως την αποκατάσταση.⁴

Αρκετοί ερευνητές υποστηρίζουν το γεγονός ότι η *μεταβολική δυσλειτουργία* αποτελεί κοινό χαρακτηριστικό τόσο

των εστιακών, όσο και των διάχυτων εγκεφαλικών βλαβών, ενώ η βαρύτητα εκδήλωσής της σχετίζεται άμεσα με τον βαθμό έκπτωσης του επιπέδου συνείδησης, τη διάρκεια μετατραυματικής αμνησίας και την έκταση των διαταραχών της προσοχής και των εκτελεστικών λειτουργιών που εμφανίζονται έπειτα από μια ΚΕΚ.⁴ Η διόρθωση της οξείας μεταβολικής κρίσης παρουσιάζεται ως θεραπευτικός στόχος της βέλτιστης αποκατάστασης της εγκεφαλικής λειτουργίας μετατραυματικά.¹⁷

2.2. Δευτεροπαθείς διαταραχές

Η δευτερογενής προσβολή του εγκεφάλου (διάχυτη ή εστιακή) πυροδοτείται από την ισχαιμία, την ενδοκράνια υπέρταση, το εγκεφαλικό οίδημα, την κάκωση των νευραξόνων και τη νευροφλεγμονή, και εξελίσσεται ως συνέπεια τόσο των πρωτοπαθών βλαβών, όσο και των εξωγενών διαταραχών (υποξαιμία) που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών. Η εκδήλωση των δευτεροπαθών προσβολών, όπως η ισχαιμία των εγκεφαλικών κυττάρων, συνδέεται αιτιολογικά με την απελευθέρωση γλουταμινικού και ασπαρτικού οξέος (διεγερτοτοξικότητα), την αθρόα είσοδο ιόντων ασβεστίου στα εγκεφαλικά κύτταρα και την υπεροξείδωση των λιπών από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου.¹² Άλλες δευτεροπαθείς διαταραχές, όπως η ενδοκρανιακή υπέρταση και το εγκεφαλικό οίδημα, συνδέονται με τη διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (blood brain barrier, BBB) μετά την ΚΕΚ και οδηγούν σε περαιτέρω βλάβη του εγκεφαλικού παρεγχύματος με μακροπρόθεσμες κλινικές συνέπειες.¹³

2.2.1. Μετατραυματική εγκεφαλική ισχαιμία. Η εγκεφαλική ισχαιμία αποδίδεται σε εκτεταμένη μικροαγγειακή βλάβη, ενώ σημαντικός αριθμός μελετών συσχετίζει τις μεταβολές της εγκεφαλικής αιματικής ροής (cerebral blood flow, CBF) με την πρόκληση ισχαιμικών νευρωνικών βλαβών.¹⁴ Πλέον, έχει αποσαφηνιστεί το επίπεδο της CBF 18 mL/100 g/min ως το κριτικό όριο πρόκλησης ισχαιμικής νευρωνικής νέκρωσης σε ασθενείς που υπέστησαν σοβαρή ΚΕΚ.¹⁵ Πιο συγκεκριμένα, όταν η CBF είναι χαμηλότερη από το σχετικό όριο, οι αντλίες Na⁺/K⁺-ATP χάνουν τη λειτουργικότητά τους, οδηγώντας σε διαταραχή της ιοντικής ομοιοστασίας.

Η σημαντικότερη μείωση της CBF καταγράφεται στα πρώτα λεπτά έως ώρες μετά την πρόκληση της ΚΕΚ, ενώ σε συνθήκες αυξημένων μεταβολικών απαιτήσεων μεγιστοποιείται ο κίνδυνος πρόκλησης βλάβης σε ενδοκυττάρια δομές των νευρωνικών κυττάρων που απαιτούν τη συνεχή προσφορά οξυγόνου, όπως τα μιτοχόνδρια ή τα ενζυμικά συστήματα αποδόμησης των ελευθέρων ριζών οξυγόνου.¹⁵ Με τον τρόπο αυτόν, οι νευρώνες οδηγούνται σε αναερόβιο μεταβολισμό και σημαντική απελευθέρωση γαλακτικού

οξέος. Οι παραπάνω βιοχημικές μεταβολές έχουν σημαντική επίδραση στη λειτουργικότητα του εγκεφάλου, ενώ φαίνεται ότι η πρόκληση μη αναστρέψιμων ισχαιμικών βλαβών σχετίζεται άμεσα με τη διάρκεια των επεισοδίων υποάρδευσης, καθώς μεγιστοποιείται 2–3 ώρες μετά από την εκδήλωσή τους.¹⁵

2.2.2. Διεγερτοτοξικότητα. Η υπερδιέγερση του νευρικού κυττάρου εξ αιτίας της μαζικής απελευθέρωσης διεγερτικών αμινοξέων, όπως το γλουταμικό οξύ, έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση όψιμης εγκεφαλικής βλάβης. Πιο συγκεκριμένα, τα αυξημένα επίπεδα εξωκυττάρου γλουταμικού έπεται από ΚΕΚ έχουν αποδοθεί σε: (α) σημαντική απελευθέρωση γλουταμικού από προσυναπτικές απολήξεις εκπωλωμένων νευρώνων, (β) διαρροή γλουταμικού μετά από δομικές βλάβες των νευρωνικών κυττάρων και της νευρογλοίας (κυρίως των αστροκυττάρων) και (γ) εξαγγείωση αυτού μέσω διαταραχής της ακεραιότητας του BBB.⁴ Επίσης, οι υποδοχείς NMDA και AMPA διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόκληση διεγερτοτοξικότητας.⁴

Ειδικότερα, η διέγερση των NMDA υποδοχέων κατέχει κεντρικό ρόλο στην αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου, η οποία ενοχοποιείται για τον τελικό νευρωνικό θάνατο. Οι υψηλές συγκεντρώσεις γλουταμικού φαίνεται ότι διεγείρουν τους NMDA υποδοχείς, η οποία στη συνέχεια επιφέρει διαταραχή των ιοντικών διαύλων που οδηγεί σε συσσώρευση των ιόντων καλίου στον εξωκυττάρου χώρο και εισροή ιόντων νατρίου και ασβεστίου από ιοντικούς διαύλους εξαρτώμενους από το γλουταμικό.⁴ Η ενδοκυττάρου συσσώρευση ιόντων ασβεστίου δεν αποδίδεται μόνο στην αυξημένη εισροή του, αλλά και στην προαγωγή της ενδοκυττάρου απελευθέρωσής του από το ενδοπλασματικό δίκτυο, καθώς και στην ενεργοποίηση των τασεοεξαρτώμενων διαύλων ασβεστίου. Οι εν λόγω μεταβολές έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένη μεταβολική κατάσταση που προσεγγίζει την ενεργειακή κρίση των κυττάρων (εικ. 1).

Η μαζική αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου προκαλεί βλάβη των νευρωνικών κυττάρων μέσω: (α) της ενεργοποίησης των Ca^{2+} -εξαρτώμενων πρωτεασών, όπως η καλπαΐνη και η κασπάση (εικ. 1), (β) του σχηματισμού ελευθέρων ριζών οξυγόνου και (γ) της εκτεταμένης μιτοχονδριακής βλάβης που προάγει τη διαδικασία της απόπτωσης.⁴ Σημαντικός αριθμός μελετών δείχνει ότι η ήπια αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου οδηγεί σε κυτταρική απόπτωση, ενώ η εκσεσημασμένη αύξηση αυτού προάγει την κυτταρική νέκρωση.¹⁶

2.2.3. Ενδοκράνια υπέρταση. Η ενδοκράνια υπέρταση σε ασθενείς με ΚΕΚ προκαλείται είτε από το φαινόμενο μάζας εξ αιτίας της ανάπτυξης μιας εξεργασίας με χωροκατακτητική δράση, είτε από την πρόκληση εγκεφαλικού οιδήματος.

Η τελική απόληξη αυτής της κλινικής οντότητας είναι η εμφάνιση δευτεροπαθών εγκεφαλικών βλαβών λόγω ισχαιμίας-υποξυγοναιμίας, ενώ σε μη ελεγχόμενες περιπτώσεις επέρχεται εγκολοασμός του εγκεφαλικού στελέχους.

Στα αίτια ενδοκράνιας υπέρτασης που προκαλούν το φαινόμενο μάζας περιλαμβάνονται τα επισκληρίδια, τα υποσκληρίδια ή τα ενδοεγκεφαλικά αιματώματα, καθώς επίσης οι εκτεταμένες εγκεφαλικές θλάσεις ή οι νευραγωγειακές κακώσεις.

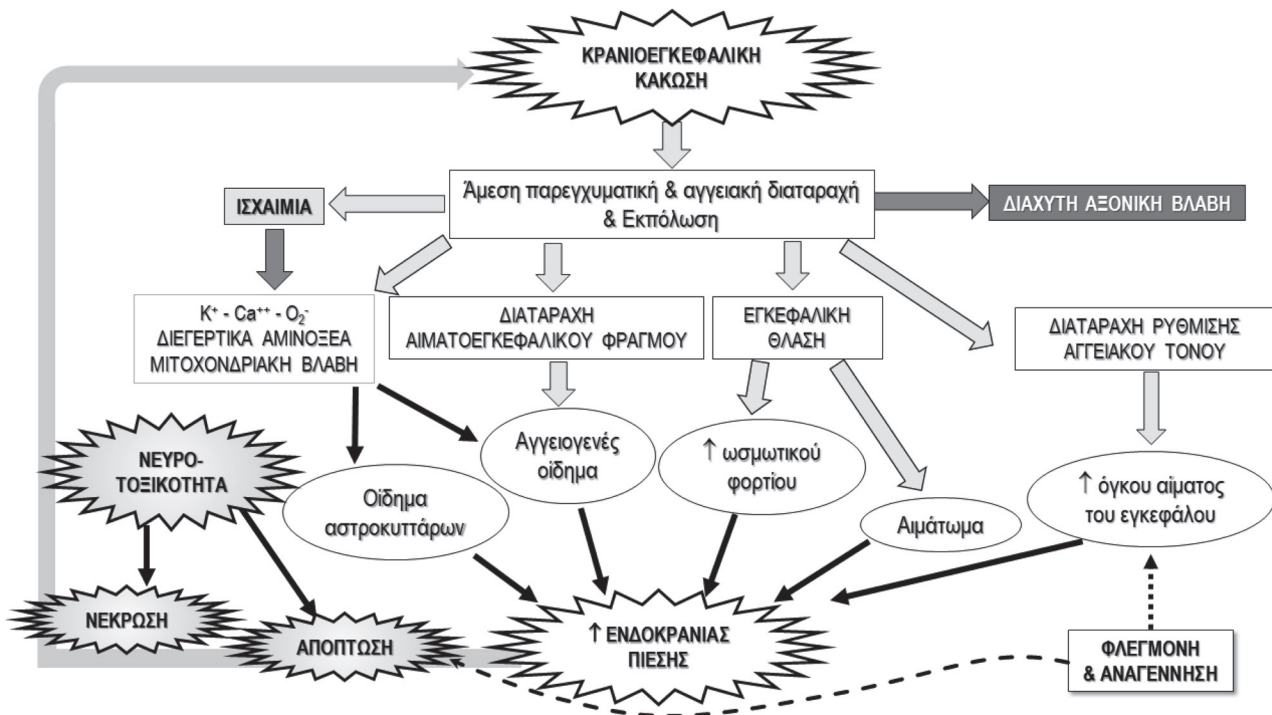
Οι παθοφυσιολογικές καταστάσεις που εμπλέκονται στην ανάπτυξη εγκεφαλικού οιδήματος σε ασθενείς με ΚΕΚ είναι κυρίως το αγγειογενές οίδημα, το οίδημα των αστροκυττάρων (κυτταροτοξικό) και η αύξηση του ιστικού ωσμωτικού φορτίου (ωσμωτικό).¹⁷

Το αγγειογενές οίδημα προκύπτει από την ΚΕΚ μέσω της προσβολής του BBB, η οποία οδηγεί στην ενεργοποίηση νευρογλοιακών κυττάρων και στην έκλυση μεσολαβητών που σχετίζονται με τη νευροφλεγμονή (βραδυκινίνη, σεροτονίνη, ισταμίνη, αραχιδονικό οξύ, μονοξείδιο του αζώτου, λευκοτριένια), καθώς και στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος.¹⁷ Οι παραπάνω παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ευθύνονται για την εμφάνιση εξιδρώματος στον εξωκυττάρου χώρο. Το αγγειογενές οίδημα φαίνεται ότι είναι περισσότερο επιβλαβές για τη λευκή παρά για τη φαιά ουσία.¹⁸ Από την άλλη πλευρά, το ωσμωτικό οίδημα χαρακτηρίζεται από διαταραχή της ωσμωτικότητας μεταξύ του πλάσματος και του εγκεφαλικού παρεγχύματος, καθώς τόσο ο BBB όσο και η ακεραιότητα των αστροκυττάρων παραμένει ακέραιη. Σε περιπτώσεις ΚΕΚ, η εμφάνιση ωσμωτικού εγκεφαλικού οιδήματος αποδίδεται στον νεκρωτικό εγκεφαλικό ιστό ο οποίος βρίσκεται σε υπερωσμωτική κατάσταση και με την επαναιμάτωση αναμειγνύεται με ισότονο υγρό, δημιουργώντας παθολογική κλίση ωσμωτικής πίεσης.¹⁷

Ένας ακόμη μηχανισμός πρόκλησης που έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση ενδοκρανιακής υπέρτασης είναι η αύξηση του όγκου αίματος του εγκεφάλου λόγω «υπεργλυκόλυσης».¹⁹ Αυτό παρατηρείται σε περιοχές του εγκεφάλου με υψηλή συγκέντρωση γλουταμικού οξέος όπως σε εγκεφαλικές θλάσεις, καθώς η πρόσληψη γλουταμικού από τα αστροκύτταρα διεγείρει τη διαδικασία της γλυκόλυσης (εικ. 3).¹⁸

3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η κλινική ταξινόμηση των ΚΕΚ γίνεται σύμφωνα με: (α) τη μεταβολή της κλίμακας κώματος Γλασκώβης (*Glasgow Coma Scale, GCS*) τις πρώτες 24 ώρες, (β) τη διάρκεια απώλειας συνείδησης ή μεταβολής της διανοητικής κατάστασης, (γ) την εκδήλωση μετατραυματικής αμνησίας και (δ) τη χρή-



Εικόνα 3. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν σε ενδοκρανιακή υπέρταση μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση.

ση νευροαπεικονιστικών μεθόδων.^{2,19} Όσον αφορά στην εκτίμηση της βαρύτητας της ΚΕΚ σύμφωνα με την GCS, ως μεγάλης βαρύτητας θεωρούνται οι ΚΕΚ με GCS ≤ 8 , ως μέτριας βαρύτητας όταν η GCS κυμαίνεται από 9–12 και ως μικρής βαρύτητας (διάσειση) όταν η GCS είναι ≥ 13 .² Η συντριπτική πλειοψηφία των ΚΕΚ χαρακτηρίζεται ως μικρής βαρύτητας (81%) και μέτριας βαρύτητας (11%).⁷ Καθώς οι επαναλαμβανόμενες ήπιες ΚΕΚ συντελούν στην εμφάνιση χρόνιας τραυματικής εγκεφαλοπάθειας, κρίνεται σκόπιμο οι ήπιες ΚΕΚ να μην υποεκτιμώνται.

Σύμφωνα με το American Congress of Rehabilitation Medicine (ACRM), για να χαρακτηριστεί μια ΚΕΚ ως ήπια θα πρέπει να παρουσιάζει τουλάχιστον ένα στοιχείο από τα επόμενα: (α) απώλεια συνείδησης για ≤ 30 min, (β) αρχική βαθμολογία της GCS 13–15 στα πρώτα 30 min, (γ) μετατραυματική αμνησία διάρκειας ≤ 24 ωρών, (δ) οποιαδήποτε αλλαγή στη διανοητική κατάσταση την ώρα του ατυχήματος ή (ε) εστιακή νευρολογική σημειολογία παροδική ή μη.² Ενώ η πλειονότητα των ασθενών με ήπια ΚΕΚ αναρρώνουν πλήρως σε διάστημα μερικών εβδομάδων ή μηνών, ένα μικρό ποσοστό αυτών θα εκδηλώσει παρατεταμένες νευροψυχολογικές διαταραχές.² Σε αυτές περιλαμβάνονται η κεφαλαλγία, η ζάλη, η εύκολη κόπωση, οι γνωσιακές διαταραχές (προσοχή, μνήμη) και οι συμπεριφορικές ή ψυχολογικές αλλαγές (απάθεια, κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου). Η παραμονή τουλάχιστον τριών από τις προαναφερθείσες

κλινικές εκδηλώσεις 1–3 μήνες μετά την ΚΕΚ θέτει τη διάγνωση του μεταδιασεισικού συνδρόμου (post-concussion syndrome, PCS). Υπολογίζεται ότι περίπου 15–20% των ασθενών πάσχουν από PCS και φαίνεται ότι το σύνδρομο εμφανίζεται συχνότερα μετά από ήπια ΚΕΚ.²

Λόγω της πολυδιάστατης παθοφυσιολογίας των ΚΕΚ, αναμένεται σημαντική διαφοροποίηση ως προς την άμεση (νοσηρότητα και θνητότητα) και την απώτερη (αποκατάσταση νευρολογικών διαταραχών) έκβαση των ασθενών που υφίστανται μια άλλοτε άλλης βαρύτητας εστιακή ή διάχυτη ΚΕΚ (πίν. 2).⁵ Πιο συγκεκριμένα, η ανάρρωση έπεται από ΚΕΚ ακολουθεί κατά κανόνα τρία διακριτά χρονικά στάδια.

Η *πρώτη φάση* εκδηλώνεται με απώλεια συνείδησης ή κώμα διάρκειας δευτερολέπτων ή εβδομάδων. Ασθενείς με σοβαρή ΚΕΚ ενδέχεται μετά το κώμα να περιέλθουν σε φυτική κατάσταση με άνοιγμα ματιών και απουσία απόκρισης σε εντολές και παραγωγής λόγου.

Η *δεύτερη φάση ανάρρωσης* περιλαμβάνει διαταραχές προσανατολισμού και συμπεριφοράς που διαρκούν από λεπτά έως μήνες και αναφέρεται ως μετατραυματική αμνησία (post traumatic amnesia, PTA).

Η *τρίτη φάση ανάρρωσης* χαρακτηρίζεται από γνωσιακές, συμπεριφορικές και αισθητικοκινητικές διαταραχές, με συχνότερη εντόπιση των βλαβών στον μετωπιαίο και στον κροταφικό λοβό.

Πίνακας 2. Κλινικές εκδηλώσεις εστιακών και διάχυτων βλαβών.

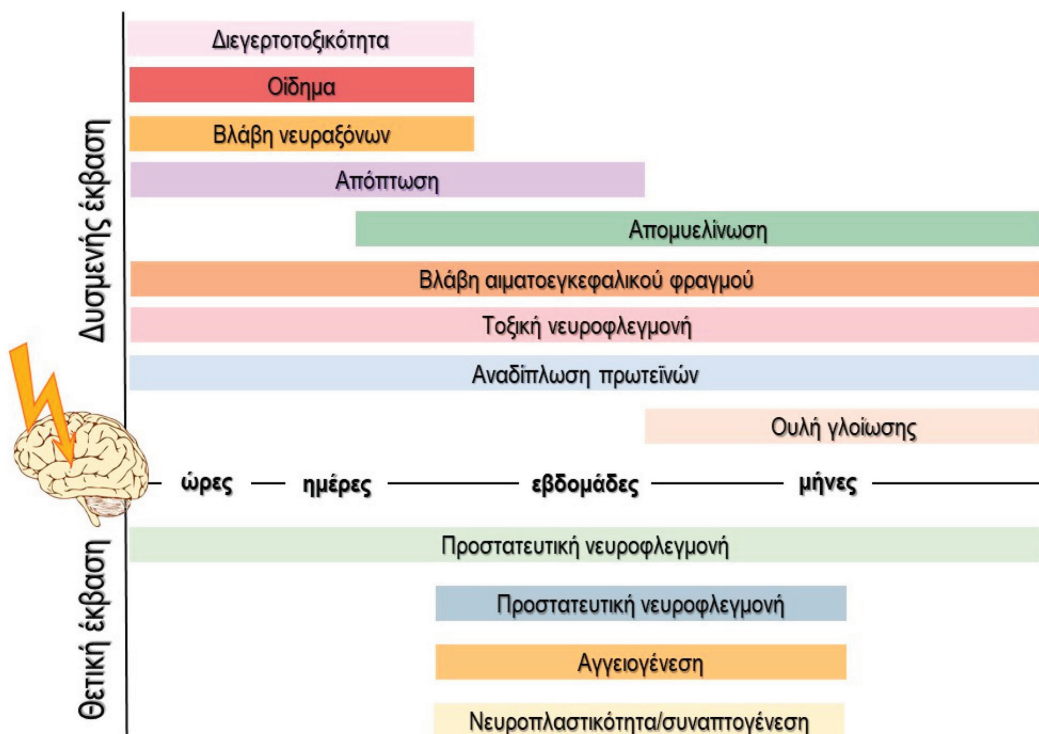
Κλινικές εκδηλώσεις	Εστιακές βλάβες	Διάχυτες βλάβες
Έκπτωση συνείδησης, κώμα	Φαινόμενο μάζας στον διεγκεφαλο και το εγκεφαλικό στέλεχος Πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς βλάβες εγκεφαλικού στελέχους	Διάχυτη αξονική βλάβη διεγκεφάλου, εγκεφαλικού στελέχους Διάχυτο οίδημα με συμπίεση δομών μεσεγκεφάλου ή διεγκεφάλου Παροδικός υπομεταβολισμός ή διεγερτοτοξικότητα
Μετατραυματική αμνησία	Εστιακή βλάβη κροταφικού λοβού Εστιακή συμπίεση κροταφικού λοβού	Διάχυτη αξονική βλάβη του δικτύου της μνήμης Παροδικός υπομεταβολισμός ή διεγερτοτοξικότητα
Διαταραχές εκτελεστικών λειτουργιών, μνήμης	Εγκεφαλικές θλάσεις (μετωπιαίου ή και κροταφικού λοβού)	Νευροαξονική δεσμιδική βλάβη (αγκιστρωτή δεσμίδα) Εκτεταμένη βαλεριανή εκφύλιση
Υποκινησία/ακίνησία	Εστιακή βλάβη κροταφικού λοβού με φαινόμενο μάζας που επηρεάζει τη φλοιονωτιαία οδό Αιμορραγία βασικών γαγγλίων	Διάχυτη αξονική βλάβη της φλοιονωτιαίας οδού Υποξική-ισχαιμική βλάβη

Η πορεία της ανάρρωσης φαίνεται ότι είναι περισσότερο προβλέψιμη στις διάχυτες παρά στις εστιακές βλάβες.⁵

4. ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΝΕΥΡΟΓΝΩΣΙΑΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ

Η απομυελίνωση των νευρικών ινών, η διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, η ελαττωματική αναδίπλωση πρωτεϊνών και κυρίως η νευρο-φλεγμονή φαίνεται ότι είναι οι κύριοι αιτιοπαθολογικοί παράγοντες που ενοχοποιούνται

για την πρόκληση νευροεκφυλιστικών διαταραχών σε απώτερο χρόνο έπειτα από ΚΕΚ (εικ. 4).¹³ Ειδικότερα, η τοπική παραγωγή κυτταροκινών και χημειοκινών, η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου, η ενεργοποίηση της μικρογλοίας και η μετανάστευση ουδετεροφίλων, λεμφοκυττάρων και μονοκυττάρων στον εγκέφαλο συνιστούν τους κύριους μηχανισμούς της χρόνιας νευροφλεγμονής που εμπλέκονται στην ανάπτυξη νευροπαθολογίας, γεγονός που επιβεβαιώνεται από κλινικές μελέτες, οι οποίες καταδεικνύουν την ενεργοποίηση της μικρογλοίας για αρκετά έτη μετά την ΚΕΚ.^{13,20}



Εικόνα 4. Χρονική εξέλιξη νευροτοξικών διαδικασιών και νευροπροστατευτικών μηχανισμών έπειτα από κρανιοεγκεφαλική κάκωση.¹³ (Η αρχική εικόνα βρίσκεται στον ιστότοπο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4915181/figure/fig2>, με τροποποιήσεις).

Η ενεργοποίηση της αλληλουχίας των παραπάνω παθοφυσιολογικών μηχανισμών έπεται από μια ΚΕΚ οδηγεί –μεταξύ άλλων επιπλοκών– στην πρόκληση νευροεκφυλιστικών παθήσεων, όπως η χρόνια τραυματική εγκεφαλοπάθεια, η νόσος Alzheimer, η νόσος Parkinson και η πλάγια μυατροφική σκλήρυνση. Η διάγνωση των παραπάνω διαταραχών είναι δυσχερής καθώς υπάρχει σημαντική αλληλοεπικάλυψη με μετατραυματικές νευρογνωσιακές και ψυχιατρικές διαταραχές. Ενώ ακόμη δεν έχουν αποσαφηνιστεί τα κριτήρια που θέτουν τη διάγνωση της χρόνιας τραυματικής εγκεφαλοπάθειας, διενεργείται εντατική προσπάθεια σταδιοποίησής της σε σχέση με τον υποκείμενο νευροπαθολογικό μηχανισμό.^{21,22}

4.1 Νευρογνωσιακές διαταραχές

Οι ανώτερες γνωσιακές λειτουργίες προϋποθέτουν τη συντονισμένη δράση μεταξύ των εγκεφαλικών δικτύων και τη σωστή ρύθμιση των διαφόρων νευροδιαβιβαστικών συστημάτων.

Η *συνδεσιμότητα* των διαφόρων εγκεφαλικών περιοχών πραγματοποιείται μέσω της λευκής ουσίας που σχηματίζει τα ενδογενή δίκτυα συνδεσιμότητας (intrinsic connectivity networks, ICNs). Η διάχυτη βλάβη των νευραξόνων και της λευκής ουσίας, που αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό των ΚΕΚ, επιφέρει σημαντικές βλάβες στα ICN, διαταράσσοντας έτσι τη δομική σύνδεση μεταξύ φλοιικών και υποφλοιικών περιοχών του εγκεφάλου με τελική συνέπεια την εμφάνιση νευρογνωσιακών διαταραχών, με κύριες εκδηλώσεις τα ελλείμματα προσοχής και των εκτελεστικών λειτουργιών.²³ Επίσης, σημαντικό ρόλο φαίνεται ότι διαδραματίζει το δίκτυο βασικής κατάστασης του εγκεφάλου (default mode network, DMN), το οποίο, φυσιολογικά, είναι ενεργοποιημένο στην ηρεμία και απενεργοποιημένο (ή λιγότερο ενεργοποιημένο) κατά τη διάρκεια των δραστηριοτήτων που απαιτούν προσοχή. Έπειτα από ΚΕΚ, οι μεταβολές των νευρικών συνδέσεων του DMN ή μεταξύ του DMN και άλλων εγκεφαλικών περιοχών έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση νευρογνωσιακών διαταραχών.^{2,24}

Όσον αφορά τα *νευροδιαβιβαστικά συστήματα*, έχει αναγνωριστεί μια ισχυρή αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της μαζικής έκλυσης κατεχολαμινών άμεσα μετά την ΚΕΚ και της εμφάνισης νευρογνωσιακών διαταραχών, ενώ σε απώτερο χρόνο –περίπου δύο εβδομάδων– καταγράφεται αξιοσημείωτη υπολειτουργία της κατεχολαμινεργικής οδού.²³

Οι νευρογνωσιακές διαταραχές περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα όψιμων επιπλοκών της ΚΕΚ, με τις διαταραχές της προσοχής, της μνήμης, της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών και των εκτελεστικών λειτουργιών να αποτελούν τις

πλέον συνήθεις κλινικές εκδηλώσεις. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση των νευρογνωσιακών διαταραχών έπεται από ΚΕΚ είναι η διάχυτη αξονική βλάβη, η απόπτωση, η φλεγμονή, η διεγερτοτοξικότητα και η υποάρδευση του εγκεφάλου.^{2,24}

Η *προσοχή* συνιστά μια πολυδιάστατη εγκεφαλική λειτουργία, που υποδιαιρείται στη φασική εγρήγορση και στην παραμένουσα –εστιασμένη ή διαιρεμένη– προσοχή. Οι περισσότερες νευροφυσιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η φασική εγρήγορση, που αξιολογείται από τον χρόνο αντίδρασης σε ένα προειδοποιητικό σήμα, παραμένει ακέραιη μετά από ΚΕΚ, ενώ η διαιρεμένη προσοχή, η οποία συμβάλλει στην ενασχόληση με δύο ή περισσότερα πράγματα συγχρόνως, φαίνεται ότι είναι η συνιστώσα της προσοχής που διαταράσσεται συχνότερα.²

Σε ασθενείς που εμφανίζουν διαταραχή της *λειτουργικής μνήμης* έχει διαπιστωθεί διαφοροποίηση του τρόπου ενεργοποίησης του προμετωπιαίου φλοιού και της περιοχής του Broca με τις σημαντικότερες βλάβες να καταγράφονται στην περιοχή της ψαλίδας, ενώ τα ελλείμματα τα οποία προκύπτουν αφορούν κυρίως στη βραχυπρόθεσμη και παλίνδρομη επεισοδιακή μνήμη, καθώς επίσης στην οπτικοχωρική και στη λεκτική λειτουργική μνήμη.^{13,25}

Η *πνευματική επιβράδυνση* η οποία χαρακτηρίζεται ως διαταραγμένη ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών, είναι η προεξάρχουσα νευρογνωσιακή επιπλοκή μετά από ΚΕΚ και σχετίζεται άμεσα με τη βαρύτητα της ΚΕΚ και την πολυπλοκότητα της εκτελούμενης δραστηριότητας, ενώ συγκαταλέγεται μεταξύ των πέντε συχνότερων νευρογνωσιακών διαταραχών που εκδηλώνεται έως και 4 έτη μετά την ΚΕΚ.^{2,26}

Οι διαταραχές των εκτελεστικών λειτουργιών αποδίδονται κυρίως σε προσβολή της λευκής ουσίας στη μετωπιοβρεγματική περιοχή του εγκεφάλου.^{2,13,26} Οι πλέον συνήθεις είναι η απώλεια της εννοιολογικής αντίληψης και η «προσαρμοστική» ικανότητα, διεργασίες που γίνονται αντιληπτές με δοκιμασίες οι οποίες περιλαμβάνουν την ταξινόμηση κάποιου αντικειμένου με βάση κάποια κατηγοριοποίηση και έπειτα την τροποποίηση των κριτηρίων ταξινόμησης όταν αλλάξει ο κανόνας κατηγοριοποίησης. Από την άλλη πλευρά, η αναφερόμενη έκπτωση της ικανότητας σχεδιασμού-ανακατασκευής ενός αντικειμένου με τις λιγότερες δυνατές κινήσεις, της νοητικής «ευελιξίας», καθώς επίσης της «αναστολής» μιας λειτουργίας που σχετίζεται άμεσα με την επιλεκτική προσοχή και τη λειτουργική μνήμη, κρίνεται ως ήπια από τους περισσότερους ερευνητές.^{2,13}

Η ικανότητα δημιουργίας «νέας πληροφορίας» παρουσιάζεται σημαντικά διαταραγμένη, καθώς οι ασθενείς όχι

μόνο εμφανίζουν περιορισμένη ικανότητα να απαριθμήσουν π.χ. αντικείμενα που αρχίζουν από το γράμμα «Π», αλλά τείνουν να χρησιμοποιούν επαναλαμβανόμενες ή στερεότυπες απαντήσεις.^{25,26}

Κατά τον χρόνο αποκατάστασης έπειτα από κώμα λόγω ΚΕΚ, συνήθως καταγράφεται μια γενικευμένη επιβάρυνση των νευρογνωσιακών λειτουργιών, γνωστή ως ΡΤΑ. Στο στάδιο αυτό οι ασθενείς παρουσιάζουν εικόνα σύγχυσης και αποπροσανατολισμού σε χώρο και χρόνο, με συνοδό αδυναμία καταγραφής ή ανάκτησης πληροφοριών. Η ανάρρωση από την ΡΤΑ είναι συνήθως σταδιακή, ενώ η αποκατάσταση των νευρογνωσιακών λειτουργιών είναι πλήρης για τη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών.²⁷ Ωστόσο, σε ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών οι νευρογνωσιακές διαταραχές εμμένουν, με τις διαταραχές της μνήμης, της προσοχής και των εκτελεστικών λειτουργιών, καθώς και της πνευματικής επιβράδυνσης, να αναγνωρίζονται ως οι πλέον συχνότερες νευρογνωσιακές δυσλειτουργίες αυτών που επιβιώνουν έπειτα από ΚΕΚ.²⁸ Κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι στην πρώτη 10ετία μετά την ΚΕΚ το 50% των ασθενών με ήπια ΚΕΚ παρουσιάζει πλήρη αποκατάσταση των νευρογνωσιακών τους λειτουργιών, ενώ το 20% αναφέρει ότι χρειάζονται «κάποιου είδους βοήθεια». Στον αντίποδα, μόνο το 30% των ασθενών που έχουν υποστεί σοβαρή ΚΕΚ έχουν αναρρώσει πλήρως.¹³

Τέλος, ο προσδιορισμός του όγκου του εγκεφάλου των ασθενών που υφίστανται ΚΕΚ με τη χρήση νευροαπεικονιστικών μεθόδων κατέδειξε ότι επέρχεται μείωση αυτού σε ποσοστό το οποίο ανέρχεται στο 43%. Η εν λόγω μεταβολή φαίνεται ότι σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τη διάρκεια εκδήλωσης της κωματώδους κατάστασης.²⁷ Επίσης, στη χρόνια φάση της ΚΕΚ έχει παρατηρηθεί η ανάπτυξη εκτεταμένης εγκεφαλικής ατροφίας. Ωστόσο, η κλινική σημασία της δεν είναι σαφής.²⁴

4.2. Συμπεριφορικές αλλαγές και ψυχιατρικές διαταραχές

Οι επιζήσαντες μετά από ΚΕΚ συχνά εκδηλώνουν έντονες αλλαγές της προσωπικότητας και της συμπεριφοράς τους, οι οποίες όχι σπάνια έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στις διαπροσωπικές σχέσεις τους, αλλά και στην ποιότητα της ζωής τους γενικότερα. Στις πλέον συνήθεις συμπεριφορικές διαταραχές ανήκουν η διέγερση, η παρορμητικότητα, η απάθεια και η άρση των αναστολών, ενώ η εκδήλωση κατάθλιψης και αγχώδους διαταραχής έχουν αναγνωριστεί ως οι σημαντικότερες ψυχιατρικές διαταραχές.^{2,26,28}

Αρκετές κλινικές αναφορές συσχετίζουν τη μετατραυματική κατάθλιψη (post-traumatic depression, PTSD) με επιβάρυνση των νευρογνωσιακών λειτουργιών, ειδικότερα στις

περιπτώσεις όπου η τραυματική βλάβη εντοπίζεται στους μετωποκροταφικούς λοβούς και στα βασικά γάγγλια.²⁹⁻³² Δύο πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς με κύρια εντόπιση της βλάβης στους μετωπιαίους λοβούς έδειξαν ότι η εκδήλωση PTSD στο πρώτο εξάμηνο μετά την ΚΕΚ ήταν προγνωστικός δείκτης εκδήλωσης εκτελεστικών (συμπεριφορικών) διαταραχών εντός του πρώτου έτους μετά την ΚΕΚ, ενώ η εμφάνιση της PTSD εντός έτους από την ΚΕΚ είχε άμεση συσχέτιση με την όψιμη επιβάρυνση των εκτελεστικών λειτουργιών (2-5 έτη).^{31,32}

Σημαντική κρίνεται η διαφορική διάγνωση των νευρογνωσιακών και των ψυχιατρικών διαταραχών μετά την ΚΕΚ με άλλες νευροεκφυλιστικές παθήσεις (νόσος Alzheimer κ.λπ.) ή διαταραχές που οφείλονται στη φυσιολογική γήρανση ή σε άλλους αιτιολογικούς παράγοντες.²⁴

5. ΠΡΟΛΗΨΗ – ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

5.1. Γενικοί θεραπευτικοί στόχοι

Η γενικότερη θεραπευτική προσέγγιση εστιάζεται κατά κύριο λόγο στην πρόληψη των επερχόμενων διαταραχών εξ αιτίας της δευτερογενούς προσβολής του εγκεφάλου, καθώς απουσιάζουν τα μέτρα αντιμετώπισης της πρωτογενούς εγκεφαλικής βλάβης. Στην πλέον πρόσφατη αναθεώρηση των κατευθυντήριων οδηγιών του Brain Trauma Foundation του 2016 παρατίθενται με σαφήνεια τα μέσα με επαρκή κλινική τεκμηρίωση που μπορούν να εφαρμοστούν για την πρόληψη/αντιμετώπιση των δευτερογενών βλαβών έπειτα από σοβαρές ΚΕΚ, με την επιβάρυνση των νευρογνωσιακών λειτουργιών, όπως ήδη επισημάνθηκε, να συνιστά επιπλοκή υψίστης σημασίας (πίν. 3).³³

5.2. Ειδικοί θεραπευτικοί στόχοι

Πολλές κλινικές μελέτες καταδεικνύουν την εξασφάλιση επαρκούς CBF ως σημαντικό θεραπευτικό στόχο, καθώς έχει φανεί ότι οι μεταβολές της κατά τη φάση της πρώιμης ισχαιμίας μετά από μια σοβαρή ΚΕΚ επηρεάζουν σημαντικά την πορεία της ανάκαμψης της εγκεφαλικής λειτουργίας.^{2,4,5,33} Παρομοίως, η χρήση υπερωσμωτικών παραγόντων φαίνεται ότι βελτιώνει την ιστική άρδευση του εγκεφάλου κατά την κρίσιμη πρώιμη ισχαιμική περίοδο.³⁴

Όσον αφορά τις νευρογνωσιακές και ψυχιατρικές διαταραχές που εκδηλώνονται έπειτα από ΚΕΚ, προτείνεται η συμμετοχή του ασθενούς σε προγράμματα νευρογνωσιακής εξάσκησης, συμπεριφορικής αποκατάστασης και σε μη επεμβατικές θεραπείες εγκεφαλικών διεγέρσεων με βασικό στόχο την προαγωγή της νευροπλαστικότητας.²⁴ Πιο συγκεκριμένα, προτείνεται η εκπαίδευση, η ρεαλιστι-

Πίνακας 3. Βασικές κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη/αντιμετώπιση των εγκεφαλικών βλαβών έπειτα από κρανιοεγκεφαλική κάκωση σύμφωνα με το Brain Trauma Foundation.³⁷

Αντιμετώπιση	Παρακολούθηση	Ουδοί
Αποσυμπίεστική κρανιεκτομία	ICP CPP	sBP/mBP ICP
Προφυλακτική υποθερμία	Εξειδικευμένη εγκεφαλική παρακολούθηση	CPP
Αποιδηματική αγωγή		Εξειδικευμένης εγκεφαλικής παρακολούθησης
Παροχέτευση ENY		
Τιτλοποίηση μηχανικού αερισμού		
Αναισθησία/καταστολή και αναλγησία		
Προφύλαξη από σπασμούς		
Πρώιμη εντερική σίτιση		
Προφύλαξη από λοιμώξεις		
Προφύλαξη από DVT		

ENY: Εγκεφαλονωτιαίο υγρό, ICP: Ενδοκράνια πίεση (intracranial pressure), CPP: Πίεση εγκεφαλικής άρδευσης (cerebral perfusion pressure), sBP/mBP: Συστηματική/μέση αρτηριακή πίεση (systemic/mean blood pressure), DVT: Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (deep vein thrombosis)

κή στοχοθεσία, οι τροποποιήσεις του τρόπου ζωής και του περιβάλλοντος καθώς και η αποκατάσταση των νευρογνωσιακών λειτουργιών.³⁵ Επίσης, σημαντικοί στόχοι στον περιορισμό της εκδήλωσης γνωσιακών διαταραχών είναι η αποφυγή κατανάλωσης οινόπνευματος ή χρήσης εξαρτησιογόνων ουσιών και ο έλεγχος των υποκείμενων ψυχιατρικών παθήσεων. Η εμφάνιση μετατραυματικής επιληψίας συνιστά δυσμενή προγνωστικό δείκτη σημαντικής έκπτωσης σε βάθος χρόνου της νευρογνωσιακής λειτουργικότητας ασθενών που έχουν υποστεί ΚΕΚ.

Για την πρόληψη της περαιτέρω επιβάρυνσης ή/και αντιμετώπισης των νευρογνωσιακών διαταραχών που ήδη έχουν εκδηλωθεί έχει προταθεί η χρήση διαφόρων φαρμακολογικών παραγόντων, οι οποίοι εφαρμόζονται επικουρικά στις μη φαρμακολογικές θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Παρά το γεγονός ότι η εφαρμογή αντι-διεγερτοξικών θεραπειών ή NMDA ανταγωνιστών (phencyclidine, MK-801) σε πειραματικά μοντέλα φάνηκε ότι περιορίζει την ανάπτυξη νευρωνικών βλαβών ή συμπεριφορικών διαταραχών, τα κλινικά δεδομένα απέτυχαν να επιβεβαιώσουν τη θετική αυτή επίδραση. Η απόκλιση των ευρημάτων μπορεί να αποδοθεί είτε στην αδυναμία απομόνωσης ομάδας ασθενών στην οποία η διεγερτοτοξικότητα συνιστά τον αποκλειστικό μηχανισμό νευρωνικής βλάβης, είτε στη μη επιλεκτική χρήση σε ασθενείς που υπέστησαν ΚΕΚ ή στη μη έγκαιρη χορήγησή τους.³⁶ Ένα άλλο πεδίο ερευνητικού ενδιαφέροντος συνιστούν οι εξωσυναπτικοί NMDA υποδοχείς, οι

οποίοι σχετίζονται με τον νευρωνικό θάνατο, σε αντίθεση με τους συναπτικούς NMDA υποδοχείς που έχουν σχέση με τη νευροπλαστικότητα.³⁷

Άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις που τροποποιούν την αλληλεπίδραση γλουταμικού-υποδοχέα NMDA, όπως το μαγνήσιο, οι ανταγωνιστές γλυκίνης, τα βαρβιτουρικά και η υποθερμία, έχουν δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα, αλλά απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση.³⁸

Μεταξύ των παραγόντων που έχουν μελετηθεί εκτενέστερα στην κλινική πράξη είναι οι ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων (amantadine), οι ενεργοποιητές της οδού των κατεχολαμινών (bromocriptine, methylphenidate) και της χολινεργικής οδού (donepezil, rivastigmine) ή οι παράγοντες που συνδυάζουν τις παραπάνω δράσεις (citicoline).^{23,35}

Η αντιμετώπιση με ανταγωνιστές των υποδοχέων NMDA μειώνει τη διάρκεια της έκπτωσης του επιπέδου συνείδησης. Ο υποκείμενος μηχανισμός περιλαμβάνει τον περιορισμό της διεγερτοτοξικότητας που προκαλείται από το γλουταμικό οξύ ή/και τη σταθεροποίηση στη μετάδοση παθολογικών σημάτων εξ αιτίας της κυκλοφορίας του γλουταμικού στον τραυματισμένο εγκέφαλο.³⁵ Κατά την υποξεία ή όψιμη φάση μετά την ΚΕΚ, οι φαρμακολογικοί παράγοντες που προάγουν τη χολινεργική δραστηριότητα του εγκεφάλου ενδέχεται να βελτιώσουν τη δηλωτική μνήμη. Αυτοί που απαντούν θετικά στη συγκεκριμένη θεραπεία, παρουσιάζουν δευτερευόντως βελτίωση της προσοχής, της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών και της εκτελεστικής λειτουργίας, καθώς επίσης και σπανιότερα εκδήλωση νευροψυχιατρικών διαταραχών.³⁵

Η χρήση κλονιδίνης, με σκοπό τη ρύθμιση της λειτουργίας του νοραδρενεργικού συστήματος, έχει μελετηθεί σε υγιείς ανθρώπους αναδεικνύοντας την αύξηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας του εγκεφάλου στη διάρκεια δραστηριοτήτων που απαιτούν προσοχή.²¹ Επίσης, έχει προταθεί η εφαρμογή ψυχοτρόπων φαρμακολογικών παρεμβάσεων όπως η χορήγηση αντικαταθλιπτικών (εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, SSRI) και αντιψυχωσικών, αν και οι αντιψυχωσικοί παράγοντες είναι ιδιαίτερα αμφιλεγόμενοι λόγω της δράσης τους ως ανταγωνιστές της ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης, καθιστώντας τους ασθενείς ευάλωτους στην περαιτέρω επιβάρυνση των γνωσιακών τους λειτουργιών.^{35,39}

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις συνιστούν μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας. Εκτός από την πρόκληση πρώιμων και άμεσα αναγνωρίσιμων βλαβών, η ανάπτυξη μακροχρόνιων νευρογνωσιακών και νευροεκφυλιστικών

διαταραχών αποτελεί συνήθη επιπλοκή που επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι νευρογνωσιακές διαταραχές περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα όψιμων επιπλοκών της ΚΕΚ, με τις διαταραχές της μνήμης, της προσοχής, της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών και των εκτελεστικών λειτουργιών να αποτελούν τις

πλέον συνήθεις κλινικές εκδηλώσεις. Η αποσαφήνιση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών και η τεκμηρίωση του ρόλου των σύγχρονων μεθόδων νευροπροστασίας-αποκατάστασης θα συμβάλει τα μέγιστα στη βελτιστοποίηση της νευρογνωσιακής έκβασης των εκατομμυρίων ασθενών που επιβιώνουν έπειτα από ΚΕΚ.

ABSTRACT

The pathophysiological approach to neurocognitive impairment following traumatic brain injury

K. PAPADOPOULOU, G. TSAOUSI

Department of Anesthesiology and ICU, Faculty of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2020, 37(4):445–456

Traumatic brain injury (TBI) is a serious healthcare problem. The underlying pathophysiology includes diffuse axonal injury, neuronal loss, protein misfolding, persistent neuroinflammation and alterations in the neurotransmission systems. Secondary brain injury occurs as a consequence of both the primary trauma and activation of the immune system. In addition to the initially detected brain injuries, cognitive impairment constitutes a late consequence of TBI and may be a source of considerable disability. Across all levels of TBI severity, the cognitive domains most commonly affected are attention, processing speed, episodic memory and executive function. The first-line forms of treatment for post-traumatic cognitive impairment are non-pharmacological, including education, the setting of realistic expectations, lifestyle modification, and cognitive rehabilitation. Pharmacotherapy for post-traumatic cognitive impairment includes uncompetitive N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA) antagonists, medications that directly or indirectly augment cerebral catecholaminergic or acetylcholinergic function, and agents with combinations of these properties. Better understanding of the damage mechanisms and new approaches to neuroprotection and restoration may offer a better neurocognitive outcome for the millions of survivors of TBI.

Key words: Axonal injury, Brain injury, Diffuse neuronal injury, Neurocognitive impairment

Βιβλιογραφία

- DEWAN MC, RATTANI A, GUPTA S, BATICULON RE, HUNG YC, PUNCHAK M ET AL. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2018, 1:1–18
- AZOUVI P, ARNOULD A, DROMER E, VALLAT-AZOUVI C. Neuropsychology of traumatic brain injury: An expert overview. *Rev Neurol (Paris)* 2017, 173:461–472
- IKEGAMI A, HARUWAKA K, WAKE H. Microglia: Lifelong modulator of neural circuits. *Neuropathology* 2019, 39:173–180
- McGINN MJ, POVLISHOCK JT. Cellular and molecular mechanisms of injury and spontaneous recovery. *Handb Clin Neurol* 2015, 127:67–87
- ANDRIESEN TMJC, JACOBS B, VOS PE. Clinical characteristics and pathophysiological mechanisms of focal and diffuse traumatic brain injury. *J Cell Mol Med* 2010, 14:2381–2392
- HEFTER D, DRAGUHN A. APP as a protective factor in acute neuronal insults. *Front Mol Neurosci* 2017, 10:22
- DOUGLAS HS, HICKS R, POVLISHOCK JT. Therapy development for diffuse axonal injury. *J Neurotrauma* 2013, 30:307–323
- GU L, LI J, FENG DF, CHENG ET, LI DC, YANG XQ ET AL. Detection of white matter lesions in the acute stage of diffuse axonal injury predicts long-term cognitive impairments: A clinical diffusion tensor imaging study. *J Trauma Acute Care Surg* 2013, 74:242–247
- GREER JE, McGINN MJ, POVLISHOCK JT. Diffuse traumatic axonal injury in the mouse induces atrophy, c-Jun activation, and axonal outgrowth in the axotomized neuronal population. *J Neurosci* 2011, 31:5089–5105
- YI S, TANG X, YU J, LIU J, DING F, GU X. Microarray and qPCR analyses of wallerian degeneration in rat sciatic nerves. *Front Cell Neurosci* 2017, 11:22
- WRIGHT MJ, McARTHUR DL, ALGER JR, VAN HORN J, IRIMIA A, FILIPPOU M ET AL. Early metabolic crisis-related brain atrophy and cognition in traumatic brain injury. *Brain Imaging Behav* 2013, 7:307–315
- CRUZ-HACES M, TANG J, ACOSTA G, FERNANDEZ J, SHI R. Pathological correlations between traumatic brain injury and chronic neurodegenerative diseases. *Transl Neurodegener* 2017, 6:20
- STOCCHETTI N, ZANIER ER. Chronic impact of traumatic brain

- injury on outcome and quality of life: A narrative review. *Crit Care* 2016, 20:148
14. MADRI JA. Modeling the neurovascular niche: Implications for recovery from CNS injury. *J Physiol Pharmacol* 2009, 60(Suppl 4):95–104
 15. ZAUNER A, DAUGHERTY WP, BULLOCK MR, WARNER DS. Brain oxygenation and energy metabolism: Part I – Biological function and pathophysiology. *Neurosurgery* 2002, 51:289–301
 16. ZIPFEL GJ, BABCOCK DJ, LEE JM, CHOI DW. Neuronal apoptosis after CNS injury: The roles of glutamate and calcium. *J Neurotrauma* 2000, 17:857–869
 17. MAHAJAN S, BHAGAT H. Cerebral oedema: Pathophysiological mechanisms and experimental therapies. *J Neuroanaesthesiol Crit Care* 2016, 3:S22–S28
 18. BERGSNEIDER M, HOVDA DA, SHALMON E, KELLY DF, VESPA PM, MARTIN NA ET AL. Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans: A positron emission tomography study. *J Neurosurg* 1997, 86:241–251
 19. PRINCE C, BRUHNS ME. Evaluation and treatment of mild traumatic brain injury: The role of neuropsychology. *Brain Sci* 2017, 7:8
 20. JOHNSON VE, STEWART JE, BEGBIE FD, TROJANOWSKI JQ, SMITH DH, STEWART W. Inflammation and white matter degeneration persist for years after a single traumatic brain injury. *Brain* 2013, 136:28–42
 21. MCKEE AC, STERN RA, NOWINSKI CJ, STEINTD, ALVAREZ VE, DANESHVAR DH ET AL. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain* 2013, 136:43–64
 22. STERN RA, DANESHVAR DH, BAUGH CM, SEICHEPINE DR, MONTENIGRO PH, RILEY DO ET AL. Clinical presentation of chronic traumatic encephalopathy. *Neurology* 2013, 81:1122–1129
 23. JENKINS PO, MEHTA MA, SHARP DJ. Catecholamines and cognition after traumatic brain injury. *Brain* 2016, 139:2345–2371
 24. MORETTI L, CRISTOFORI I, WEAVER SM, CHAU A, PORTELLI JN, GRAFMAN J. Cognitive decline in older adults with a history of traumatic brain injury. *Lancet Neurol* 2012, 11:1103–1112
 25. DUNNING DL, WESTGATE B, ADLAM ALR. A meta-analysis of working memory impairments in survivors of moderate-to-severe traumatic brain injury. *Neuropsychology* 2016, 30:811–819
 26. DRAPER K, PONSFORD J. Cognitive functioning ten years following traumatic brain injury and rehabilitation. *Neuropsychology* 2008, 22:618–625
 27. TRIVEDI MA, WARD MA, HESS TM, GALE SD, DEMPSEY RJ, ROWLEY HA ET AL. Longitudinal changes in global brain volume between 79 and 409 days after traumatic brain injury: Relationship with duration of coma. *J Neurotrauma* 2007, 24:766–771
 28. JOURDAN C, BAYEN E, PRADAT-DIEHL P, GHOUT I, DARNOUX E, AZERAD S ET AL. A comprehensive picture of 4-year outcome of severe brain injuries. Results from the PariS-TBI study. *Ann Phys Rehabil Med* 2016, 59:100–106
 29. KUMAR RG, GAO S, JUENGST SB, WAGNER AK, FABIO A. The effects of post-traumatic depression on cognition, pain, fatigue, and headache after moderate-to-severe traumatic brain injury: A thematic review. *Brain Inj* 2018, 32:383–394
 30. FAILLA MD, JUENGST SB, GRAHAM KM, ARENTH PM, WAGNER AK. Effects of depression and antidepressant use on cognitive deficits and functional cognition following severe traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 2016, 31:E62–E73
 31. FINNANGER TG, OLSEN A, SKANDSENT, LYDERSEN S, VIK A, EVENSEN KAI ET AL. Life after adolescent and adult moderate and severe traumatic brain injury: Self-reported executive, emotional, and behavioural function 2–5 years after injury. *Behav Neurol* 2015, 2015:329241
 32. JUENGST SB, MYRGA JM, FANN JR, WAGNER AK. Cross-lagged panel analysis of depression and behavioral dysfunction in the first year after moderate-to-severe traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2017, 29:260–266
 33. CARNEY N, TOTTEN AM, O'REILLY C, ULLMAN JS, HAWRYLUK GW, BELL MJ ET AL. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery* 2017, 80:6–15
 34. CHEN H, SONG Z, DENNIS JA. Hypertonic saline versus other intracranial pressure-lowering agents for people with acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2019, 12:CD010904
 35. WORTZEL HS, ARCINIEGAS DB. Treatment of post-traumatic cognitive impairments. *Curr Treat Options Neurol* 2012, 14:493–508
 36. ZHONG WX, DONG ZF, TIAN M, CAO J, XU L, LUO JH. N-methyl-D-aspartate receptor-dependent long-term potentiation in CA1 region affects synaptic expression of glutamate receptor subunits and associated proteins in the whole hippocampus. *Neuroscience* 2006, 141:1399–1413
 37. ZHOU X, CHEN Z, YUN W, REN J, LI C, WANG H. Extrasynaptic NMDA receptor in excitotoxicity: Function revisited. *Neuroscientist* 2015, 21:337–344
 38. ZHOU X, CHEN Z, YUN W, WANG H. NMDA receptor activity determines neuronal fate: Location or number? *Rev Neurosci* 2015, 26:39–47
 39. WRITER BW, SCHILLERSTROM JE. Psychopharmacological treatment for cognitive impairment in survivors of traumatic brain injury: A critical review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009, 21:362–370

Corresponding author:

G.G. Tsaousi, 32 Maiandrou street, 562 24 Thessaloniki, Greece
e-mail: tsaousig@otenet.gr; tsaousig@auth.gr