

## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΚΑΚΩΣΕΩΝ ΤΟΥ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ

**Ν.Δ. ΓΚΑΝΤΑΪΦΗΣ**  
**Γ. ΚΕΛΛΗΣ**  
**Γ. ΣΑΠΚΑΣ**

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι οξείες κακώσεις του νωτιαίου μυελού (NM) συνεχίζουν να αποτελούν ένα πρόβλημα όσον αφορά τόσο στη θνησιμότητα των ασθενών όσο και στο κοινωνικοοικονομικό κόστος που αυτές συνεπάγονται. Στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι συμβαίνουν 14.000 τραυματικές κακώσεις του NM ετησίως με πάνω από 10.000 άτομα να επιζούν του αρχικού ατυχήματος. Το κόστος της νοσηλείας σε μία υψηλή βλάβη του NM είναι δυνατόν να φτάσει τα 250.000 δολάρια, με το κοινωνικοοικονομικό κόστος να πλησιάζει τα 1.500.000 δολάρια συνολικά μέχρι το θάνατο του παραπληγικού ή τετραπληγικού ασθενούς.

Τα τελευταία χρόνια σημαντική πρόοδος έχει επιτευχθεί στην κατανόηση της μυελικής βλάβης η οποία περιλαμβάνει τόσο την ανάπτυξη αναπαραγωγικών μοντέλων κακώσεων του NM όσο και την ταυτοποίηση των βιοχημικών οδών οι οποίες οδηγούν στην τελική εικόνα της νευροφυσιολογικής βλάβης. Παρά το γεγονός ότι αρκετοί παράγοντες έχουν κατηγορηθεί ότι υπεισέρχονται στην παθοφυσιολογία της τραυματικής βλάβης του NM, δεν υπάρχει ακόμη καμιά απόλυτα αποδεκτή και συγκροτημένη επαρκώς θεωρία που να ερμηνεύει πλήρως όλους τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της μυελικής βλάβης. Αμφιλεγόμενες όσο και διφορούμενες παραμένουν ακόμα οι σχέσεις των διαφόρων παραγόντων αυτών τόσο μεταξύ τους όσο και με την τελευταία εκδήλωση της κάκωσης του NM, δηλαδή τη νευρωνική και νευραξονική κυτταρική νέκρωση.

Στο κείμενο που ακολουθεί θα επιχειρηθεί μία προσπάθεια για την ανασκόπηση και ανάλυση των διαφόρων στοιχείων, παραγόντων και μηχανισμών οι οποίοι εμπλέκονται και ταυτοποιούνται ως υπεύθυνοι για την πρόκληση της νευροϊστικής βλάβης στις οξείες κακώσεις του νωτιαίου μυελού.

### ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΒΛΑΒΗΣ

Ο NM οδηγείται σε τραυματισμό όταν τόσο τα περιβάλλοντα μαλακά μόρια (σύνδεσμοι και μύες) όσο και ο οστέινος σκελετός της ΣΣ αποτυγχάνουν να απορροφήσουν την ενέργεια της κάκωσης. Η μετάδοση της ενέργειας της κάκωσης οδηγεί στην ανάπτυξη μικροαιμορραγιών στην κεντρική φαιά ουσία και στην απώλεια της μετάδοσης των νευρικών ερεθισμάτων στην παραπλήσια λευκή ουσία.

Ο NM μπορεί να υποστεί βλάβη είτε λόγω άμεσης κάκωσης με το μηχανισμό της υπερβολικής κάμψης, έκτασης, στροφής ή κάθετης συμπίεσης, είτε λόγω έμμεσης κάκωσης από παρεκτόπιση του μεσοσπονδύλιου δίσκου, οστικών τεμαχίων και ακόλουθη συμπίεση του NM από τα τεμάχια αυτά. Ο πίνακας I περιλαμβάνει τους διάφορους μηχανισμούς κακώσεων. Το κατάγμα-εξάρθρωμα είναι η πιο κοινή αιτία της τραυματικής βλάβης του NM, ό-

μως παρόλα αυτά ο NM είναι δυνατόν να υποστεί βλάβη χωρίς σαφείς ακτινολογικές ενδείξεις οστικής ή συνδεσμικής βλάβης. Η παραπάνω κατάσταση ορίζεται ως βλάβη του NM χωρίς ακτινολογικά ευρήματα ή κατά την αγγλοσαξονική ορολογία SCIWORA (Spinal Cord Injury WithOut Radiographic Abnormality) και συνήθως απαντάται σε μικρές νηπιακές ηλικίες και σε υπερήλικες ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα (OA) της ΑΜΣΣ.

### Πρωτογενής και δευτερογενής βλάβη

Μελέτες για τις οξείες κακώσεις του NM βασισμένες σε πειραματικά μοντέλα ζώων οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οι βλάβες του NM αναπτύσσονται σε διάστημα που κυμαίνεται από δευτερόλεπτα και φτάνει σε αρκετές μέρες.

Οι τρέχουσες απόψεις υποστηρίζουν ότι δύο ξεχωριστά στοιχεία, η πρωτογενής και η δευτερογενής βλάβη, οδηγούν στην τελική νευρολογική εικόνα της οξείας μυελικής κάκωσης.

Η πρωτογενής βλάβη, η οποία οδηγεί τυπικά σε οξεία χαλαρή παράλυση, συνοδεύεται από μετακίνηση των ιόντων στην κυτταρική μεμβράνη, από μείωση της φωσφοτάσης της τριφωσφορικής αδενοσίνης (Na-K ATPase), απώλεια των αποθεμάτων ενέργειας και πρώιμες μορφολογικές αλλαγές.

Η δευτερογενής βλάβη φαίνεται να αποτελείται από μία αλληλουχία γεγονότων αυτολυτικών διεργασιών που προκαλείται από ένα «καταρράκτη» (cascade) βιοχημικών αλλαγών. Η διαδικασία αυτή μπορεί να διαρκέσει για ώρες ή και ημέρες. Αυτό οδηγεί σε αποσταθεροποίηση της κυτταρικής μεμβράνης των νευρώνων των νευραξόνων που έχουν επιβιώσει, έχοντας ως αποτέλεσμα μια σταδιακή και χωρίς επαναφορά ανάπτυξη κυστικών διαταραχών του NM και συνοδό νευρόλυση.

Ο διαχωρισμός αυτός είναι ιδιαίτερα σημαντικός διότι, ενώ η πρωτογενής βλάβη είναι μία παθητική διαδικασία, η οποία οφείλεται σε μία αρχικά κυρίως μηχανική διακοπή των νευραξόνων, η δευτερογενής βλάβη αποτελεί μία ενεργητική διεργασία, η οποία ελέγχεται και στην οποία υπεισέρχονται τόσο κυτταρικοί όσο και μοριακοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί.

### ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΒΛΑΒΗ

#### Πρωτογενείς μεσολαβητές της βλάβης του NM

Η μηχανική διακοπή της συνέχειας του NM έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της νευροφυσιολογικής αγωγής στην περιοχή της βλάβης. Επιπρόσθετα η αρχική βλάβη οδηγεί σε αιμορραγία, ανώμαλη ροή ενδοκυτταρικών ηλεκτρολυτών, απώλεια των ενεργειακών αποθεμάτων και απελευθέρωση μεταβολιτών και λυσοσωματικών εν-

### Πίνακας 1. Μηχανισμοί κάκωσης νωτιαίου μυελού.

- Οξεία συμπίεση
- Πυροβόλα όπλα
- Διατομή
- Θλάση
- Ελκυσμός
- Διάτμηση

ζύμων από τα προσβεβλημένα νευρικά κύτταρα.

#### • Ηλεκτρολύτες και ιόντα

Πειραματικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι συμβαίνουν αλλαγές στη ροή των ηλεκτρολυτών μετά από οξεία θλάση του NM.

Η αρχική κυτταρική διάρρηξη και η συνακόλουθη εξισορρόπηση του ενδοκυτταρικού περιεχομένου με το περιεχόμενο του εξωκυτταρίου χώρου οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η θλάση του NM συνεπάγεται την κυτταρική καταστροφή στην περιοχή της βλάβης, οι μηχανισμοί όμως διαφέρουν μεταξύ φαιάς και λευκής ουσίας. Το συμπέρασμα αυτό προκύπτει από το γεγονός ότι οι νευράξονες της λευκής ουσίας διαθέτουν ηλεκτρικά ελεγχόμενα κανάλια νατρίου και άλλους ειδικούς ανταλλάκτες ιόντων, όμως δε διαθέτουν τους συζευγμένους υποδοχείς και τα ηλεκτρικά ελεγχόμενα κανάλια ασβεστίου των νευρώνων της φαιάς ουσίας, οπότε και η μετατραυματική ροή των ιόντων διαφέρει στις περιοχές του NM.

#### Νάτριο ( $Na^+$ )

Η συνολική συγκέντρωση του νατρίου  $[Na^+]_t$  στο NM είναι περίπου 55mmol με μετρηθείσα εξωκυτταρική τιμή  $[Na^+]_e$  περίπου 150mmol και υπολογιζόμενη ενδοκυτταρική τιμή  $[Na^+]_i$  περίπου 31mmol. Η κυτταρική διάρρηξη και καταστροφή της αξονικής μεμβράνης οδηγεί σε εξισορρόπηση των συγκεντρώσεων με αποτέλεσμα την πτώση του εξωκυτταρίου νατρίου  $[Na^+]_e$ . Μερικοί ερευνητές πιστεύουν ότι αυτή η αρχική ροή των ιόντων νατρίου είναι και η κύρια αιτία της πρώιμης μετατραυματικής αναστολής της νευρικής αγωγιμότητας. Αύξηση δε του ενδοκυτταρίου νατρίου  $[Na^+]_i$  είναι δυνατόν να οδηγήσει σε ενδοκυτταρική οξέωση, κυτταροτοξικό οίδημα και ενεργοποίηση ενδοκυτταρικών φωσφολιπασών. Οι Young και Crescito<sup>21</sup> έδειξαν σε πειραματικά μοντέλα βλάβης του NM ότι μετατραυματικά τα επίπεδα του εξωκυτταρίου  $[Na^+]_e$  πέφτουν στην τιμή περίπου των 70mmol και παραμένουν κάτω από τα 100mmol για περισσότερο από 5 ώρες μετά την κάκωση. Από την άλλη πλευρά, οι τιμές του ενδοκυτταρίου  $[Na^+]_i$  αυξάνονται 40% την 1η ώρα μετά την κάκωση και φτάνουν το 100% αύξηση την 3η ώρα. Τέτοιες

---

## Πίνακας 2. Δευτερογενείς μηχανισμοί βλάβης του νωτιαίου μυελού.

---

### Συστηματικές επιδράσεις

- Καρδιακός ρυθμός: πρώιμα ταχυκαρδία, όψιμα παρατεταμένη βραδυκαρδία
- Αρτηριακή πίεση: πρώιμα υπέρταση, όψιμα παρατεταμένη υπόταση
- Μειωμένες περιφερικές αντιστάσεις
- Μειωμένη καρδιακή παροχή
- Πρώιμα αύξηση κατεχολαμινών, όψιμα μείωση κατεχολαμινών
- Υποξία
- Υπερθερμία
- Δευτεροπαθής πίεση και βλάβη από ελλιπή ακινητοποίηση

### Τοπικές αγγειακές αλλαγές

- Απώλεια αυτορρυθμισης
- Συστηματική υπόταση (νευρογενής καταπληξία)
- Αιμορραγία (ιδιαίτερα στη φαιά ουσία)
- Απώλεια της μικροκυκλοφορίας
- Μείωση αιματικής ροής (αγγειόσπασμος, θρόμβωση)

### Ηλεκτρολυτικές μεταβολές

- Αύξηση ενδοκυττάριου ασβεστίου
- Αύξηση ενδοκυττάριου νατρίου
- Αύξηση διαπερατότητας νατρίου
- Αύξηση ενδοκυττάριου καλίου

### Βιοχημικές μεταβολές

- Συσσώρευση νευροδιαβιβαστών (κατεχολαμίνες, διεγερτικά κυτταροτοξικά αμινοξέα - EEs)
- Απελευθέρωση αραχιδονικού οξέος
- Παραγωγή ελεύθερων ριζών
- Παραγωγή εικοσανοειδών (προσταγλανδίνες)
- Υπεροξειδωση λιπιδίων
- Ενδογενή οπιοειδή
- Διάφορες κυτοκίνες/αυξητικοί παράγοντες

### Μετατραυματικό οίδημα - Μείωση μεταβολισμού

- Περιορισμός παραγωγής ATP και φωσφορικών ενώσεων υψηλής ενέργειας

### Απόπτωση - Μείωση νευροτροφικών παραγόντων

---

ιοντικές μεταβολές πιστεύεται ότι οδηγούν σε άλλοτε άλλη διαταραχή της οσμωτικής πίεσης στην περιοχή της βλάβης, τοπικό ιστικό οίδημα και μείωση της αιματικής άρδευσης. Εκτός όμως από το ρόλο του ως πρωτογενούς

μεσολαβητή της νευρικής βλάβης, το νάτριο αναφέρεται και ως ένα από τα κύρια στοιχεία του «καταρράκτη» των αντιδράσεων της δευτερογενούς βλάβης. Αυτό στηρίζεται σε παρατηρήσεις των Fehlings και Agrawal<sup>8</sup>, ότι δηλαδή η αντικατάσταση του Na<sup>+</sup> με μη μεμβρανοδιαπερατό διάλυμα NMDG<sup>+</sup>, ο αποκλεισμός των ηλεκτρικά ελεγχόμενων διαύλων νατρίου με προκαΐνη ή η αναστολή των ανταλλακτών ιόντων Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> με αμιλορίδη δρα νευροπροστατευτικά σε μία νευρική αξονική βλάβη.

### Κάλιο (K<sup>+</sup>)

Η μηχανική ρήξη των νευραξόνων οδηγεί σε έντονες ροές των ενδοκυττάριων ιόντων καλίου στην περιοχή της κάκωσης. Η συνολική συγκέντρωση του καλίου [K<sup>+</sup>]<sub>t</sub> στο NM είναι περίπου 89mmol με μετρηθείσα εξωκυττάρια τιμή [K<sup>+</sup>]<sub>e</sub> περίπου 3-4mmol και υπολογιζόμενη ενδοκυττάρια τιμή [K<sup>+</sup>]<sub>i</sub> περίπου 110mmol. Η κυτταρική ρήξη και καταστροφή της αξονικής μεμβράνης επιτρέπει την εξισορρόπηση των συγκεντρώσεων με αποτέλεσμα την αύξηση του εξωκυττάριου καλίου [K<sup>+</sup>]<sub>e</sub>.

Η διαταραχή του εξωκυττάριου καλίου και νατρίου και ο βαθμός συγκέντρωσής τους επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό τη νευρική λειτουργία. Οι Vyklicky και Sykova<sup>20</sup> αναφέρουν ότι τιμές εξωκυττάριου καλίου [K<sup>+</sup>]<sub>e</sub> > 10mmol αναστέλλουν την αξονική αγωγή. Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν την άποψη ότι η αρχική πρώιμη παράλυση που παρατηρείται σε θλαστικές νευρικές κακώσεις οφείλεται κυρίως σε άνοδο της συγκέντρωσης του [K<sup>+</sup>]<sub>e</sub>. Ο Eidelberg<sup>6</sup> αναφέρει υψηλές μετατραυματικές εξωκυττάρια τιμές καλίου σε παρατεταμένη συμπίεση του NM, ενώ πιο πρόσφατες μελέτες των Young και συν.<sup>22</sup> κατέδειξαν ότι υπάρχει μετατραυματική αύξηση του εξωκυττάριου καλίου [K<sup>+</sup>]<sub>e</sub> από τη φυσιολογική τιμή των 4mmol στα 54mmol, δευτερόλεπτα μόλις μετά την κάκωση. Τα ιόντα του καλίου απομακρύνονται από την περιοχή της βλάβης με ένα ρυθμό υποδιπλασιασμού που κυμαίνεται από 30-40 λεπτά ανάλογα με την αιματική άρδευση της περιοχής, ενώ μετά την επαναφορά τους σε φυσιολογικά επίπεδα δεν παρατηρείται περαιτέρω αύξηση του εξωκυττάριου καλίου K<sup>+</sup><sub>e</sub> στην περιοχή της βλάβης. Τα προκλητά δυναμικά δε, τα οποία εξαφανίζονται άμεσα μετά την κάκωση, εμφανίζονται μόλις τα επίπεδα του εξωκυττάριου καλίου πέσουν κάτω από τα 15mmol.

### Ασβέστιο (Ca<sup>++</sup>)

Οι μετατραυματικές ροές του νευραξονικού ασβεστίου έχουν ενοχοποιηθεί ως μεσολαβητές τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή βλάβη στις οξείες κακώσεις του NM. Οι φυσιολογικές τιμές του εξωκυττάριου ασβεστίου [Ca<sup>++</sup>]<sub>e</sub> είναι περίπου χίλιες φορές μεγαλύτερες από

τις ενδοκυττάριας τιμές του  $[Ca^{++}]_i$ . Η ενεργητική διατήρηση της διαμεμβρανικής διαβάθμισης του δυναμικού αποτελεί απαραίτητο στοιχείο για τη φυσιολογική νευρική λειτουργία.

Μετά από θλάση του ΝΜ το εξωκυττάριο ασβεστίο  $[Ca^{++}]_e$  από τη φυσιολογική τιμή του, η οποία είναι περίπου 1,2mmol, οδηγείται σε ραγδαία μείωση σε διάστημα μόλις μερικών λεπτών με τιμές  $[Ca^{++}]_e$  0,01mmol. Οι τιμές αυτές στη λευκή ουσία του ΝΜ αποκαθίστανται στο φυσιολογικό την 1η ώρα μετά την κάκωση για να οδηγηθούν και πάλι σε μείωση μεταξύ της 1ης και 3ης ώρας σε επίπεδα πολύ χαμηλότερα του 0,01mmol, το δε  $[Ca^{++}]_e$  στις παρακείμενες περιοχές της βλάβης αποκαθίσταται στα φυσιολογικά επίπεδα μετά την 3η ώρα από τον τραυματισμό. Η μεγάλη αυτή πτώση του εξωκυττάριας ασβεστίου  $[Ca^{++}]_e$  όμως δεν μπορεί να αιτιολογηθεί με την εξισορρόπηση των συγκεντρώσεων μεταξύ ενδοκυττάριας και εξωκυττάριας περιβάλλοντος. Αρκετοί ερευνητές αναφέρουν εδώ ότι οι συνολικές συγκεντρώσεις του ασβεστίου  $[Ca^{++}]_t$  στην περιοχή της βλάβης αυξάνονται 4-8 φορές σε σχέση με τις φυσιολογικές τιμές του, ενισχύοντας την άποψη ότι μετατραυματικά μεγάλες ποσότητες ασβεστίου διεισδύουν και εναποτίθενται στην περιοχή της βλάβης.

Το ασβεστίο παίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση του ενδοκυττάριας σκελετού, στη ρύθμιση της ενζυμικής λειτουργίας, στη ρύθμιση της διαπερατότητας του νατρίου και του καλίου από την κυτταρική μεμβράνη κατά τη διάρκεια της νευρικής αγωγής, αλλά και στην αποθήκευση και απελευθέρωση των συναπτικών νευροδιαβιβαστών. Οι νευρώνες, από την άλλη πλευρά, ρυθμίζουν τη δραστηριότητα και τις συγκεντρώσεις του ενδοκυττάριας ασβεστίου  $Ca^{++}_i$  με τη δέσμευσή του στα μιτοχόνδρια, σε κυταροπλασματικές ουσίες ή με τη διαμεμβρανική μεταφορά του. Η είσοδος του ασβεστίου εντός των κυττάρων προκαλεί την ενεργοποίηση φωσφολιπιδίων και φωσφατασών, οδηγώντας με αυτό τον τρόπο στην απελευθέρωση σε ποσοστό άνω του 80% των ισθμικών φωσφορικών ενώσεων που δεσμεύουν τα ιόντα του ασβεστίου. Οι Young και συν.<sup>25</sup> παρατήρησαν σε μελέτες τους ότι οι φωσφορικές ενώσεις απαντώνται σε εξαιρετικά υψηλά επίπεδα, επιτελώντας προφανώς νευροπροστατευτικό ρόλο απέναντι στη μετατραυματική διείσδυση και καθίζηση των ιόντων του ασβεστίου. Από την άλλη πλευρά, γίνεται κατανοητό ότι αυτή η μετατραυματική διείσδυση και εναπόθεση του ασβεστίου στο νευρικό ιστό οδηγεί σε φαινόμενα και ισθμικές αντιδράσεις που σχετίζονται και με τη δευτερογενή βλάβη στις οξείες κακώσεις του ΝΜ.

## • Μεταβολίτες

Σε πειραματικά μοντέλα, στην οξεία φάση της μυελι-

κής βλάβης έχουν παρατηρηθεί μεταβολικές αλλαγές οι οποίες σχετίζονται με τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης, με τη μείωση της ισθμικής μερικής πίεσης του οξυγόνου ( $pO_2$ ) και την έλλειψη φωσφορικών ενώσεων υψηλής ενέργειας.

Ο Rawe και συν.<sup>13</sup> περιέγραψαν μία πρόωμη μετατραυματική αύξηση του μεταβολισμού της γλυκόζης κατά την 1η ώρα αμέσως μετά την κάκωση, τόσο στη φαιά όσο και στη λευκή ουσία του ΝΜ. Ακολούθως ο μεταβολισμός της γλυκόζης στη φαιά ουσία μειώνεται και παραμένει σε χαμηλά επίπεδα για χρονικό διάστημα 3-8 ωρών μετά την κάκωση, ενώ αντίθετα ο μεταβολισμός της γλυκόζης στη λευκή ουσία επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα κατά την ίδια χρονική περίοδο. Η παροδική αύξηση του μεταβολισμού της γλυκόζης έχει υποθεθεί ότι αποτελεί δευτερογενές φαινόμενο οφειλόμενο τόσο στη συνεχιζόμενη μεταφορά γλυκόζης με ταυτόχρονη μείωση της αιματικής άρδευσης μετατραυματικά, όσο και στην αύξηση της αναερόβιας γλυκόλυσης.

Σε ό,τι αφορά στο ισθμικό οξυγόνο, αρκετοί ερευνητές αναφέρουν ότι η ελάττωση της ισθμικής μερικής πίεσης του οξυγόνου ( $pO_2$ ) αρχίζει μόλις 15 λεπτά μετατραυματικά και είναι δυνατόν να διαρκέσει για πολλές ώρες, ενισχύοντας με αυτό τον τρόπο την άποψη ότι η ισθμική υποξία αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες της νευρικής βλάβης. Άλλες μελέτες επίσης καταδεικνύουν μεγάλη ελάττωση των φωσφορικών ενώσεων υψηλής ενέργειας (ATP και φωσφοκρεατινίνης) κατά τη μετατραυματική περίοδο, συνδυαζόμενη με ταυτόχρονη αύξηση του γαλακτικού οξέος και οξειδωτική μεταβολή της αναλογίας του  $NAD^+/NADH$  στην περιοχή της νευρικής βλάβης του ΝΜ.

Η ελάττωση αυτή των ενεργειακών αποθεμάτων πιστεύεται ότι επηρεάζει τους κρίσιμους ενζυμικούς μηχανισμούς οι οποίοι είναι αναγκαίοι για τη διατήρηση της ιοντικής διαβάθμισης της κυτταρικής μεμβράνης. Το γεγονός αυτό αποδεικνύεται από μελέτες των Clendenon και συν.<sup>4</sup>, οι οποίες αναφέρουν μεγάλη μείωση στη δραστηριότητα της μεμβρανικής αντλίας  $Na^+/K^+$ , απαραίτητη για τη διατήρηση της ιοντικής διαβάθμισης, αρχόμενη άμεσα, μόλις στα πρώτα 5 μετατραυματικά λεπτά.

## ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΒΛΑΒΗ

### Δευτερογενείς μεσολαβητές της βλάβης του ΝΜ

Μεγάλος όγκος πειραματικών δεδομένων ενισχύει την άποψη για εμπλοκή δευτερογενών μηχανισμών στην πρόοδο και ανάπτυξη της νευρολογικής βλάβης μετά από κακώσεις του ΝΜ. Το φαινόμενο της παροδικής επαναφοράς των προκλητών δυναμικών, τα οποία εξαλείφονται μόνιμα μετά από ώρες ή και εβδομάδες από την αρχική

κάκωση, η καθυστέρηση της μείωσης της αιματικής ροής στη λευκή ουσία για 4 ώρες μετατραυματικά, αλλά κυρίως η καταγεγραμμένη ευεργετική επίδραση διαφόρων παραγόντων (στεροειδή και ανταγωνιστές των διεγερτικών αμινοξέων) στη μείωση της νευρικής βλάβης συνιστούν αποδείξεις για την ύπαρξη δευτεροπαθών παθοφυσιολογικών μηχανισμών, στους οποίους πιθανότατα να μπορούμε να παρέμβουμε ανασταλτικά. Ο ρόλος όμως των δευτερογενών αυτών μηχανισμών της νευρικής ιστικής βλάβης χρειάζεται να προσεγγισθεί μεθοδικά και σε βάθος, διότι είναι δυνατόν διάφορα φαινόμενα στη φυσική εξέλιξη της νευρικής βλάβης να αποτελούν εκδηλώσεις και όχι αιτίες, όπως πιστεύεται, του κυτταρικού νευρικού θανάτου. Από την άλλη πλευρά, αιτιολογική συσχέτιση των διαφόρων παραγόντων σαφώς θα πρέπει να στηρίζεται πειραματικά, με τη λογική ότι αναστολή ενός παράγοντα θα πρέπει να οδηγεί σε βελτίωση της νευρολογικής αποκατάστασης.

### Μετατραυματική ισχαιμία

Ο ρόλος της μετατραυματικής ισχαιμίας στη βλάβη του ΝΜ ήταν πάντα και παραμένει αμφιλεγόμενος. Υπάρχουν πολυάριθμες μελέτες οι οποίες καταδεικνύουν σημαντική μείωση της αιματικής παροχής του ΝΜ (SCBF - spinal cord blood flow) στη λευκή ουσία μετατραυματικά, ενώ άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει μεταβολή στην αιματική άρδευση της λευκής ουσίας. Όμως, παρά τα αλληλοσυγκρουόμενα αυτά συμπεράσματα για τη νευραξονική περιοχή του ΝΜ, είναι διεθνώς παραδεκτή η εκσεσημασμένη μείωση της αιματικής άρδευσης στη νευρωνική περιοχή της φαιάς ουσίας του ΝΜ.

Ενδείξεις για εμπλοκή της ισχαιμίας στην πρόοδο της νευρολογικής βλάβης αποτελούν η αύξηση του γαλακτικού οξέος στην περιοχή της βλάβης, η μεγάλη πτώση της ποσότητας του ιστικού οξυγόνου, αλλά και δεδομένα τα οποία καταδεικνύουν μία γραμμική σχέση μεταξύ αιματικής παροχής της λευκής ουσίας, της βαρύτητας της βλάβης και της νευροφυσιολογικής λειτουργίας. Άλλωστε η βελτίωση της νευρολογικής λειτουργίας έχει συσχετιστεί ισχυρά με τη βελτίωση της αιματικής παροχής, οδηγώντας έτσι έμμεσα στο συμπέρασμα ότι άρση της ισχαιμίας οδηγεί σε μείωση του ρόλου της ως δευτερογενούς μηχανισμού της ιστικής βλάβης.

Άλλες μελέτες αναφέρουν δεδομένα τα οποία σχετίζονται με αύξηση της αιματικής ροής στη λευκή ουσία, η οποία γεινιάζει με τη βλάβη. Ο Kobrine<sup>10</sup> αναφέρει ότι μετατραυματικά η αιματική παροχή στη λευκή ουσία διπλασιάζεται τις πρώτες 4 ώρες μετά την κάκωση, για να επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα περίπου μετά από 8 ώρες και να παραμείνει σε αυτά τα φυσιολογικά επίπεδα για το πρώτο μετατραυματικό 24ωρο. Από την άλλη πλευ-

ρά, η αιματική παροχή της φαιάς ουσίας αρχίζει να μειώνεται την 1η ώρα μετά τον τραυματισμό και συνεχίζει να ελαττώνεται για τις επόμενες 4 ώρες. Εκτός αυτών, υποστηρίζεται ότι η λευκή ουσία με κάποιους τοπικούς μηχανισμούς παρουσιάζει ιδιαίτερη ανοχή στην υποξία και στην ισχαιμία.

Ο ρόλος της αυτορρυθμισμού της αιματικής παροχής του ΝΜ, αλλά και της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, αποτελούν επιπρόσθετες μεταβλητές στο δευτερογενές μετατραυματικό μοντέλο της κάκωσης του ΝΜ. Η αυτορρύθμιση της αιματικής παροχής στο φυσιολογικό ΝΜ λαμβάνει χώρα στα ίδια όρια που αυτή συμβαίνει και στον εγκέφαλο (50-130 mmHg). Σε βλάβες του ΝΜ ο τοπικός αυτός μηχανισμός είναι δυνατόν να ανασταλεί. Από την άλλη πλευρά, είναι προφανές ότι η αποτυχία ελέγχου της συστηματικής περιφερικής αρτηριακής πίεσης μετατραυματικά και η συνακόλουθη παρατεταμένη υπόταση θα επιβαρύνει την ιστική βλάβη. Η επίτευξη όμως νορμοτασικού κυκλοφορικού συστήματος δεν αποκαθιστά από μόνη της τη φυσιολογική μυελική αιματική άρδευση και λειτουργία μετά την κάκωση.

Τα αίτια της μετατραυματικής ισχαιμίας παραμένουν άγνωστα. Ο Osterholm<sup>15</sup> αρχικά παρατήρησε αυξημένη ποσότητα νορεπινεφρίνης στην περιοχή του τραύματος και πιθανολόγησε αυτή ως αιτία της ελαττωμένης αιματικής άρδευσης, τα αποτελέσματά του όμως δεν επιβεβαιώθηκαν από άλλους ερευνητές. Άλλοι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συμβάλλουν σε αυτή είναι το τοπικό οίδημα, η θρόμβωση και η συσσώρευση των αιμοπεταλίων, η θρομβοξάνη Α και η δράση των διεγερτικών αμινοξέων. Τελικά όμως η μετατραυματική μείωση της αιματικής ροής στο ΝΜ μπορεί να αποτελεί απλά αποτέλεσμα της τοπικής ιστικής καταστροφής.

Ο Young<sup>26</sup> υποστηρίζει ότι η μετατραυματική αυτή ισχαιμία επιδρά προστατευτικά, μειώνοντας τελικά τη διάχυση του ασβεστίου στο διάμεσο χώρο στην περιοχή της βλάβης, οδηγώντας με αυτό τον τρόπο σε μεταβολική αποσταθεροποίηση. Σε αντίθεση με αυτές τις απόψεις όμως, έρχονται οι παρατηρήσεις του Fehlings<sup>9</sup>, οι οποίες αποδεικνύουν ότι θεραπεία της ισχαιμίας οδηγεί σε βελτίωση της νευροφυσιολογικής λειτουργίας του ΝΜ.

### Ασβέσιο ( $Ca^{++}$ )

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η οξεία κάκωση στο ΝΜ οδηγεί σε ενδοκυτταρική ροή του ασβεστίου, με αποτέλεσμα την κατακρήμνιση και την παρατεταμένη χαμηλή τιμή του  $[Ca^{++}]_e$  στον εξωκυττάριο χώρο.

Ο ενδοκυττάριος ρόλος του  $[Ca^{++}]_i$  είναι σημαντικότατος, αφού ρυθμίζει τη λειτουργία των νευρώνων, ελέγχει την ιοντική διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης και δεσμευόμενο στα μιτοχόνδρια προκαλεί αποφω-

σφορυλίωση των πυροφωσφορικών ενώσεων, μείωση των κυτταρικών αποθηκών ενέργειας και τελικά απελευθέρωση ιόντων υδρογόνου. Η ενδοκυττάρια ροή του ασβεστίου επίσης πιστεύεται ότι προκαλεί την ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης A<sub>2</sub> όσο και άλλων Ca<sup>++</sup>-εξαρτώμενων κυτταρικών πρωτεασών, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση φωσφολιπιδίων αραχιδονικού οξέος, δημιουργία ελεύθερων ριζών, υπεροξειδωση των μεμβρανικών λιπιδίων και τελικά αποδόμηση της κυτταρικής μεμβράνης. Η εφαρμογή άλλωστε κλωριούχου ασβεστίου στο NM είναι δυνατόν να αναπαραγάγει τις παθολογολογικές αλλαγές που παρατηρούνται σε τραυματισμό, όπως είναι η αποδόμηση της αξονικής μυελίνης και των πρωτεϊνών του ενδοκυτταρικού σκελετού από Ca<sup>++</sup>-εξαρτώμενες κυτταρικές πρωτεάσες.

Ένα εξαιρετικά ενδιαφέρον φαινόμενο επίσης είναι το παράδοξο του ασβεστίου. Αυτό έχει περιγραφεί στον καρδιακό ιστό, όπου η έκπλυση απομονωμένων τμημάτων καρδιακού ιστού με διαλύματα ελεύθερα ασβεστίου προκαλεί ηλεκτρομηχανικό διαχωρισμό και αναστολή της αγωγιμότητας χωρίς ορατές μορφολογικές αλλαγές. Η επανεισαγωγή του ασβεστίου στο διάμεσο κυτταρικό περιβάλλον προκαλεί αιφνίδια είσοδο του ασβεστίου στα κύτταρα, κυτταρική συρρίκνωση και θάνατο. Ο Young<sup>25</sup> έχει προτείνει για τα νευρικά κύτταρα έναν ανάλογο μηχανισμό, κατά τον οποίο η άμεση μετατραυματική ενδοκυττάρια είσοδος του ασβεστίου προκαλεί κυτταρικό θάνατο στην περιοχή της βλάβης, αδρανοποιώντας με αυτό τον τρόπο τη ρυθμιστική ικανότητα του νευρικού ιστού σε ό,τι αφορά την ομοιοστασία του ασβεστίου και προκαλώντας με αυτό τον τρόπο την κατακρήμνισή του και την εναπόθεσή του στους ιστούς που έχουν υποστεί τη βλάβη.

## Μετατραυματικό οίδημα

Η ανάπτυξη του οιδήματος μετατραυματικά στις οξείες κακώσεις του πιστεύεται ότι συμβάλλει στη δευτερογενή ανάπτυξη βλαβών στο NM.

Μετά την κάκωση, αρχικά αναπτύσσεται οίδημα στη νευρωνική φαιά ουσία του NM, για να επεκταθεί σταδιακά και στην παρακείμενη νευραξονική λευκή ουσία. Η βαρύτητα του οιδήματος είναι μεγαλύτερη περίπου τη 2η-3η μέρα, για να υποχωρήσει και να επιστρέψει σε φυσιολογικά επίπεδα μετά την 7η μέρα. Σημαντική είναι όμως και η παρατήρηση της ύπαρξης δευτερογενούς οιδήματος, το οποίο αναπτύσσεται ξεχωριστά από το αγγειογενές και το οποίο αναπτύσσεται πιο σταδιακά και έχει τα χαρακτηριστικά υπερδιηθήματος του πλάσματος. Η δε βαρύτητα της βλάβης έχει γραμμικά συσχετιστεί με την έκταση του επιμήκους νευραξονικού οιδήματος εντός του NM.

Η παθογένεια του μετατραυματικού οιδήματος δεν έχει ακόμη διαλευκανθεί. Πιστεύεται όμως ότι η αρχική ιοντική ροή προκαλεί σημαντική ιστική διόγκωση, πιθανόν επαρκή για τη μείωση της αιματικής άρδευσης στην περιοχή της βλάβης. Ως επιπρόσθετοι μηχανισμοί επίσης πιθανολογούνται η τριχοειδική βλάβη στο επίπεδο των διακυτταρικών συνδέσεων και η αυξημένη κυστιδιακή μεταφορά διαμέσου του ενδοθηλίου.

## Φλεγμονή και φαινόμενα «καταρράκτη»

Ιδιαίτερα σημαντική θεωρείται επίσης η μετατραυματική ανάπτυξη φλεγμονωδών φαινομένων στις κακώσεις του NM.

Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων και η πρόωπη διήθηση του νευρικού ιστού με πολυμορφοπύρρνα διαδραματίζουν ιδιαίτερο ρόλο στην αναδιαμόρφωση του νευρικού ιστού. Η αρχική ενεργοποίηση του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος οδηγεί στη συσσώρευση πρόδρομων μεσολαβητών της φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένων των εικοσανοειδών, της θρομβοξάνης και των λευκοτριενών. Έχει αποδειχθεί άλλωστε η αυξημένη συγκέντρωση κινινογόνου και προφλεγμονωδών κινινών στην περιοχή της βλάβης. Η τελική ενεργοποίηση της βιοχημικής οδού και του «καταρράκτη» του συμπλέγματος κινινογόνου-κινίνης δρα μεσολαβητικά στη φλεγμονή, υποστηρίζοντας τελικά και την ενεργοποίηση των φωσφολιπασών και των τελικών προϊόντων τους, δηλαδή των προσταγλανδινών και των εικοσανοειδών.

## Ελεύθερες ρίζες

Η υπεροξειδωση των λιπαρών οξέων της κυτταρικής μεμβράνης των νευρικών κυττάρων από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου έχει ενοχοποιηθεί για τη δευτερογενή πρόκληση βλαβών στις οξείες κακώσεις του NM.

Οι ελεύθερες ρίζες είναι μόρια τα οποία έχουν χάσει ένα ηλεκτρόνιο της εξώτατης σιβάδας τους και αυτό το χαρακτηριστικό τους τα μετατρέπει σε στοιχεία με ιδιαίτερη αντιδραστικότητα, εμπλεκόμενα κυρίως σε αλυσιδωτές αντιδράσεις.

Η υπεροξειδωση των λιπιδίων συμβάλλει στη συμμετοχή των λιπαρών οξέων σε φαινόμενα αλυσιδωτών αντιδράσεων που βασίζονται στις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Τα φωσφολιπίδια και η χοληστερόλη της κυτταρικής μεμβράνης φαίνεται να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα σε βλάβη από ελεύθερες ρίζες.

Σε φυσιολογικές συνθήκες ο κυτταρικός μεταβολισμός του οξυγόνου περιορίζει τη δράση των ελεύθερων ριζών αδρανοποιώντας την περίσσειά τους. Όμως σε περιπτώσεις κακώσεων αναδύονται επιπρόσθετες πηγές ελεύθερων ριζών, όπως είναι η οξειδωση του αραχιδονικού οξέος

από προσταγλανδικά ένζυμα, αιμορραγικά παράγωγα τα οποία απελευθερώνουν ιόντα σιδήρου τα οποία καταλύουν αντιδράσεις ελεύθερων ριζών οξυγόνου και η αναπνευστική «έκρηξη» των ουδετεροφίλων. Τα κύτταρα προσπαθούν να μετριάσουν τις βλαπτικές αντιδράσεις των ελεύθερων ριζών με διάφορους ενδογενείς μηχανισμούς όπως οι δισμουτάσες του υπεροξειδίου, οι καταλάσες, το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C), η α-τοκοφερόλη (βιταμίνη E) και τα στεροειδή.

Ο ρόλος των ελεύθερων ριζών στην εξέλιξη των βλαβών στις κακώσεις του NM έχει πολλάκις υποστηριχθεί από διάφορους ερευνητές. Οι υποθέσεις αυτές στηρίζονται σε φαινόμενα όπως η αύξηση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και των μεταβολιτών της χοληστερόλης στην περιοχή της βλάβης, η μείωση των αντιοξειδωτικών παραγόντων (ασκορβικό οξύ και α-τοκοφερόλη), καθώς και η αναστολή της εξαρτώμενης από τα φωσφολιπίδια μεμβρανικής  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPάσης. Το πιο ισχυρό όμως στοιχείο για τη συμμετοχή τους στη δευτερογενή βλάβη αποτελεί η αποτελεσματικότητα των αντιοξειδωτικών παραγόντων σε πειραματικές θεραπείες βλαβών του NM.

### **Διεγερτικά αμινοξέα**

Πρόσφατες έρευνες προτείνουν τη μεσολάβηση στη δευτερογενή βλάβη του NM παραγόντων όπως είναι τα διεγερτικά αμινοξέα (Excitatory Amino Acids - EAAs).

Τα EAAs μαζί με τους NMDA (N-Methyl-D-Aspartate) υποδοχείς εμπλέκονται στη νευρική διέγερση του κινητικού συστήματος. Κάτω όμως από παθολογικές συνθήκες η υπερδιέγερση των υποδοχέων των EAAs είναι δυνατόν να συμβάλλει στο νευρωνικό θάνατο μέσω μιας τοξικής νευρικής υπερδιεγερσιμότητας. Φαίνεται να υπάρχουν τριών ειδών υποδοχείς διεγερτικών αμινοξέων: οι NMDA, οι Kainate και οι Quisqualate υποδοχείς, οι οποίοι όταν ενεργοποιούνται προκαλούν ενδοκυττάρια ροή του ασβεστίου. Από αυτούς το σύμπλεγμα των NMDA υποδοχέων φαίνεται να σχετίζεται με τα πιο εξωτοξικά φαινόμενα του τραύματος και της ισχαιμίας του ΚΝΣ. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός φαίνεται να είναι η πρώτη συγκέντρωση νατρίου  $[\text{Na}^+]_i$  ενδοκυττάρως, κυτταροτοξικό οίδημα, όψιμη καταστροφή των νευρώνων, ακόλουθη αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου  $[\text{Ca}^{++}]_i$  και τελικά ενεργοποίηση των ασβεστίο-εξαρτώμενων κυτταροπρωτεασών.

Μελέτες αναφέρουν αυξημένες συγκεντρώσεις EAAs στην περιοχή της βλάβης του NM. Άλλες ενδείξεις για τη συμμετοχή των EAAs στη δευτερογενή βλάβη του NM αποτελούν αναφορές ότι πειραματικές θεραπείες με ανταγωνιστές των διεγερτικών αμινοξέων μετά από κάκωση και ισχαιμία του NM οδηγούν σε βελτίωση του λειτουργικού νευροφυσιολογικού αποτελέσματος.

### *Ενδογενή οπιοειδή*

Νεότερες μελέτες προτείνουν τη συμμετοχή και των ενδογενών οπιοειδών στην ανάπτυξη των δευτερογενών βλαβών του NM. Οι Faden και συν.<sup>7</sup> αναφέρουν ευρήματα μεγάλης αύξησης των β-ενδορφινών μετά από οξεία κάκωση του NM. Αυτά τα ευρήματα ενισχύονται και από το γεγονός ότι ο αγωνιστής των οπιοειδών, η ναλοξόνη, αντιστρέφει την υπόταση η οποία παρατηρείται μετά από διατομή του NM, όπως επίσης και σε πειραματικά θεραπευτικά μοντέλα βελτιώνει την αποκατάσταση και την τελική νευροφυσιολογική εικόνα μετά τη βλάβη.

Θεωρητικά η απελευθέρωση ενδογενών οπιοειδών στο NM έχει ως αποτέλεσμα υπόταση και μειωμένη τοπική μυελική αιματική άρδευση. Στο NM απαντώνται διάφοροι υποδοχείς οπιοειδών, οι κυριότεροι από τους οποίους είναι οι  $\mu$ ,  $\sigma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  και  $\kappa$ . Μελέτες αποδεικνύουν ότι φαινόμενα τα οποία ελέγχονται από τους  $\kappa$  υποδοχείς εμπλέκονται στη δευτερογενή βλάβη του NM και είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν σε πειραματικά θεραπευτικά μοντέλα. Η ναλοξόνη από την άλλη πλευρά αλληλεπιδρά με τους  $\kappa$  υποδοχείς λιγότερο συχνά (5-10%) σε σχέση προς τους υπόλοιπους μυελικούς υποδοχείς των οπιοειδών. Το ενδογενές οπιοειδές δυνορφίνη-A φαίνεται να είναι το κυρίαρχο οπιοειδές που υπεισέρχεται στις βλάβες του NM, αντιδρώντας σε μεγάλο βαθμό με τους  $\kappa$  υποδοχείς. Επίσης, η ανοσοαντιδραστικότητα της δυνορφίνης-A επηρεάζεται γραμμικά, ανάλογα με τη βαρύτητα της τελικής βλάβης, ενώ απλή έγχυσή της εντός του νωτιαίου σάκου παράγει παρατεταμένη παράλυση. Εκλεκτικοί ανταγωνιστές των  $\kappa$  υποδοχέων θεωρείται ότι είναι δυνατόν να αποκλείσουν την παραλυτική δράση της δυνορφίνης-A και να βελτιώσουν την τελική νευρολογική εικόνα και αποκατάσταση, μετά από μία κάκωση του NM.

Χρειάζεται όμως περαιτέρω έρευνα προκειμένου να αποδειχθεί η σαφής δράση των ενδογενών οπιοειδών στη δευτερογενή βλάβη του NM και να ξεκαθαριστεί ο ρόλος τους, οδηγώντας σε σαφή θεραπευτικά μοντέλα και πρωτόκολλα.

### **Απόπτωση**

Το βιολογικό φαινόμενο της απόπτωσης πιστεύεται ότι επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό τους δευτερογενείς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς στις κακώσεις του NM.

Ένα κύτταρο είναι δυνατόν να πεθάνει είτε με νέκρωση είτε με απόπτωση. Ως απόπτωση ορίζεται ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος, ο οποίος λαμβάνει χώρα σε μία μεγάλη ποικιλία νοσολογικών οντοτήτων στα ευκαρυωτικά κύτταρα. Αντίθετα από τη νέκρωση, η απόπτωση αποτελεί μία ενεργητική βιολογική διαδικασία, η οποία χαρακτηρίζεται από κυτταρική συρρίκνωση, χρωματιδιακή συσσώρευση και πυρηνική πύκνωση. Τα κύτ-



ταρα μετά το θάνατό τους εγκυσιώνονται από φαγοκύτταρα, χωρίς να προκαλούν φλεγμονώδη φαινόμενα και χωρίς να απελευθερώνουν το περιεχόμενό τους στο εξωκυττάριο περιβάλλον. Η διαδικασία της απόπτωσης αρχεται από φυσιολογικά ερεθίσματα τα οποία είναι είτε εξωγενή είτε ενδογενή. Πρόκειται για μία αυστηρά ελεγχόμενη ακολουθία ενεργοποίησης διαφόρων σταδίων, η οποία απαιτεί καταρκήν ενέργεια και κατά δεύτερο σύνθεση διαφόρων μακρομορίων εκ του μηδενός μέσω γονιδιακής μεταγραφής και μετάφρασης.

Από την άλλη πλευρά, η νέκρωση αποτελεί μία παθητική διεργασία η οποία χαρακτηρίζεται από κυτταρική διάλυση, μιτοχονδριακή βλάβη, διαταραχή της αυτορρυθμισμού και ομοιοστασίας, η οποία τελικά οδηγεί σε κυτταρική λύση, απελευθέρωση του ενδοκυτταρίου περιεχομένου και πυροδότηση ενδογενούς φλεγμονώδους αντίδρασης. Εμφανίζεται συνήθως ως επακόλουθο μη φυσιολογικών διαταραχών, δεν απαιτεί ενεργειακά αποθέματα και δε λαμβάνει χώρα σε αυτήν ούτε γονιδιακή μεταγραφή ούτε μετάφραση γονιδίων με παραγωγή πρωτεϊνών.

Η απόπτωση έχει αναγνωρισθεί επίσης ότι συμβαίνει κατά την εμβρυϊκή ζωή ως ένα είδος νευρωνικού θανάτου κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης, οδηγώντας έτσι στο συμπέρασμα ότι ίσως διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε διαταραχές του ΚΝΣ, όπως η ισχαιμία, το τραύμα, η φλεγμονή και διάφορες νευροεκφυλιστικές νόσοι.

Μια οικογένεια πρωτεϊνών της κυστίνης, οι κασπάσες (caspases), θεωρείται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στη νευρωνική απόπτωση. Οι ευδοτικές και ανασταλτικές δράσεις του συστήματος απόπτωσης μίας συγκεκριμένης πρωτεΐνης, της κασπάσης 3, έχει βρεθεί να υπεισέρχονται στους δευτερογενείς μηχανισμούς σε πειραματική βλάβη στο ΝΜ, επιδρώντας είτε πρώιμα στους νευρώνες είτε όψιμα μετά από ώρες ή και ημέρες ακόμα, στην ολιγοδενδρογλοία στις παρακείμενες περιοχές από εκείνες της μυελικής βλάβης.

Η κυτταρική απόπτωση στο ΝΜ ταυτοποιήθηκε σχετικά πρόσφατα και πιστεύεται ότι τα ολιγοδενδρογλοιακά κύτταρα είναι εκείνα τα οποία υφίστανται απόπτωση σε συμπτωτικές βλάβες του ΝΜ, όπως αυτή που απαντάται στη βαλεριανή εκφύλιση και ανιχνεύεται 24 ώρες έως και 3 εβδομάδες μετεγχειρητικά. Επίσης έχει προταθεί ότι ο θάνατος των ολιγοδενδρογλοιακών κυττάρων μπορεί να είναι αποτέλεσμα ενεργοποίησης της μικρογλοίας, φτάνοντας στο μέγιστο επίπεδο περίπου 8 ημέρες μετατραυματικά. Το σίγουρο όμως είναι ότι με τον ένα ή με τον άλλο τρόπο οι νευράξονες τελικά οδηγούνται σε εκτεταμένη απομυελίνωση και τελικά εκφύλιση, κυτταρική καταστροφή και θάνατο.

Η απόπτωση συμβαίνει κυρίως γύρω από το επίκεντρο της μυελικής βλάβης, οδηγώντας σε βαλεριανή εκφύλιση τόσο ανιούσες όσο και κατιούσες νευρικές οδούς στη λευκή νευραξονική ουσία. Εάν αναστείλουμε το ευδο-

τικό σύστημα της κασπάσης σε πρώιμη φάση της μυελικής βλάβης, τότε πιθανότατα αυτό να δράσει προστατευτικά στους νευρώνες και στην ολιγοδενδρογλοία, μειώνοντας έτσι την κυτταρική καταστροφή και βελτιώνοντας την αποκατάσταση. Πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν ότι παράγοντες, όπως το ογκογονίδιο Bcl2, έχουν τη δυνατότητα να περιορίζουν τις ιστολογικές βλάβες σε πειραματικά μοντέλα μυελικής βλάβης, πιθανότατα ελέγχοντας οξειδωτικούς βιοχημικούς δρόμους και περιορίζοντας έτσι την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου.

## Λοιποί μηχανισμοί

Τα τελευταία χρόνια όλο και μεγαλύτερη έρευνα πραγματοποιείται στην ταυτοποίηση νέων παραγόντων οι οποίοι υπεισέρχονται στη δευτερογενή βλάβη του ΝΜ. Έτσι μελετάται η δράση των διαφόρων αυξητικών παραγόντων (growth factors) προκειμένου να αποδειχθεί τυχόν συμμετοχή τους στις βλάβες του ΝΜ. Αναφορές από τη βιβλιογραφία υποσημαίνουν την απάντηση των αστροκυττάρων στο αυξητικό παράγοντα μετασχηματισμού β (transforming growth factor-β), ενώ η συμμετοχή των αυξητικών παραγόντων στη ρύθμιση των φλεγμονωδών φαινομένων μετατραυματικά είναι αδιαμφισβήτητη και πιθανότατα οι παράγοντες αυτοί να προστατεύουν από τις βλάβες επαναιμάτωσης.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Κορρές Σ. Δ. Αυχενική μοίρα της Σπονδυλικής Στήλης, Τραυματολογία-Παθολογία. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 1999.
2. Argawal SK, Felhings MG. Mechanisms of secondary injury to spinal cord axons in vitro Role of the Na<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase, the Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> exchanger and the Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger. *J Neurosci* 1996; 16:545-52.
3. Argawal SK, Felhings MG. The role of the NMDA and non-NMDA ionotropic glutamate receptors in traumatic spinal cord axonal injury. *J Neurosci* 1997; 17:1055-63.
4. Clendenon NR, Allen N, Gordon WA, Brinham GH J. Inhibition of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> activated ATPase activity following experimental spinal cord trauma. *J Neurosurg* 1978; 49:563-8.
5. Demopoulos HB, Flamm ES, Pietrinigro DD, Seligman MD, Tomasula G, DeCrescito V. The free radical pathology and the microcirculation in the major central nervous system disorders. *Acta Physiol Scand* 1980; 492 (Suppl):91-119.
6. Eidelberg E, Sullivan J, Bringham A. Immediate consequences of spinal cord injury possible role of potassium in axonal conduction block. *Surg Neurol* 1975; 3:317-21.
7. Faden AI, Jacobs TP, Mougey E, Holaday JW. Endorphins in experimental spinal cord injury. *Ann Neurol* 1981; 10:326-32.
8. Fehlings MG, Agrawal S. Role of sodium in the pathophysiology of the secondary spinal cord injury. *Spine* 1995; 20:2187-91.
9. Fehlings MG, Tator CH, Linden TD. The relationships among the severity of spinal cord injury, motor and somatosensory



- evoked potentials and spinal cord blood flow. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989; 74:241-59.
10. Kobrine AI. The neuronal theory experimental traumatic spinal cord dysfunction. *Surg Neurol* 1975; 3:261.
  11. O'Brien MF, Lenke LG, Lou G, Bridewell KH, Joyce ME. Astrocyte response and transforming growth factor- $\beta$  localization in acute spinal cord injury. *Spine* 1994; 19:2321-30.
  12. Osterholm JL. The pathophysiological response in spinal cord injury. *J Neurosurg* 1974; 40:5-33.
  13. Rawe SE, Lee WA, Perot PL. Spinal cord glucose utilization after experimental spinal cord injury. *Neurosurg* 1981; 9:4-7.
  14. Springer JE, Azbill RD, Knapp PE. Activation of the caspase-3 apoptotic cascade in traumatic spinal cord injury. *Nat Med* 1999; 5:943-6.
  15. Stover SL, Fine PR. The epidemiology and economics of spinal cord injury. *Paraplegia* 1987; 25:225-8.
  16. Taoka Y, Naruo M, Koyanagi E. Superoxide radicals play important roles in the pathogenesis of the spinal cord injury. *Paraplegia* 1995; 33:450-3.
  17. Tator CH. Update on the pathophysiology and pathology of acute spinal cord injury. *Brain Pathol* 1995; 5:407-13.
  18. Tator CH, Koyanagi I. Vascular mechanisms in the pathophysiology of the spinal cord injury. *J Neurosurg* 1997; 86:483-92.
  19. Tator CH, Fehlings MG. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg* 1991; 75:15-26.
  20. Vyklicky L, Sykova E. The effects of increased extracellular potassium in the isolated spinal cord on the flexor reflex of the frog. *Neurosci Lett* 1975; 19:203-7.
  21. Young W, DeCrescito V. Sodium ionic changes in injured spinal cords: mechanisms of edema [Abst]. *Proc Soc Neurosci* 1986; 16:267.
  22. Young W, Koreh I, Yen V, Lindsay A. effect of sympathectomy on extracellular potassium activity and blood flow in experimental spinal cord contusion. *Brain Res* 1982; 253:115-24.
  23. Young W, Koreh I. Potassium and calcium changes in injured spinal cord. *Brain Res* 1986; 365:42-53.
  24. Young W, Ransohoff J. Acute spinal cord injuries experimental therapy, pathophysiologic mechanisms, and recovery of function In Sherk HH (ed). *The Cervical Spine*, 2nd edition, JB Lippincott, Philadelphia 1989, pp. 464-95.
  25. Young W. Cellular defenses against excessive calcium entry in trauma and ischemia In Cerra FB, Shoemaker WC (eds), *Critical Care State of the Art*, vol 8, Fulerton, CA. The Society of Critical Care Medicine 1987; 71-98.
  26. Young W. The post-injury response in trauma and ischemia secondary injury or protective mechanisms? *CNS Trauma* 1987; 4:27-51.