

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΚΑΚΩΣΕΩΝ ΤΟΥ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ

Π. ΚΑΤΩΝΗΣ

Α. ΑΛΙΓΙΖΑΚΗΣ

Α. ΧΑΤΖΗΠΑΥΛΟΥ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η βαρύτητα των κακώσεων του νωτιαίου μυελού (NM) τονίζεται επανειλημμένα από την αρχαιότητα μέχρι σήμερα. Οι αρχαίοι Αιγύπτιοι ιατροί περιγράφουν τις κακώσεις του νωτιαίου μυελού ως «μη ιάσιμη πάθηση»¹. Κατά τον Α' Παγκόσμιο πόλεμο, ο στρατιωτικός ιατρός Harvey Cushing παρατήρησε ότι η θνησιμότητα των ασθενών με κάκωση της σπονδυλικής στήλης ανερχόταν στο 80% δύο εβδομάδες μετά την κάκωση². Η δυσάρεστη αυτή κατάσταση παρέμεινε έως και το Β' Παγκόσμιο πόλεμο, κατά τον οποίο η ανακάλυψη ισχυρών αντιβιοτικών, η καλύτερη κατανόηση των επιπλοκών των κακώσεων της σπονδυλικής στήλης και η δημιουργία ειδικών κέντρων για τη θεραπεία τους (Stoke-Mandeville Center) έδωσαν νέα ώθηση στην αντιμετώπισή τους³. Αν και τα τελευταία χρόνια έγιναν άλματα στη θεραπεία αυτών των κακώσεων με τη βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών αποσυμπίεσης, την αναστόμωση και τη μεταμόσχευση εμβρυϊκού νωτιαίου μυελού, εντούτοις η επιτυχημένη παρέμβαση στη λειτουργική αποκατάσταση της νευρολογικής βλάβης παραμένει σε χαμηλά επίπεδα. Η έρευνα έχει στραφεί στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της βλάβης του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ)^{4,5}.

Το κεφάλαιο αυτό θα εστιάσει στην αλληλουχία των παθοφυσιολογικών γεγονότων που συμβαίνουν αμέσως μετά τη βλάβη του ΝΜ.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΒΛΑΒΩΝ ΤΟΥ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ

Οι κακώσεις του ΝΜ μπορούν να ταξινομηθούν με βάση το χρόνο μέσα στον οποίο προκλήθηκε η βλάβη, σε οξείες και χρόνιες. Μια άλλη ταξινόμηση μπορεί να γίνει με βάση το μηχανισμό της βλάβης, σε πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς βλάβες⁶. Αυτές οι ταξινομήσεις αλληλοκαλύπτονται, εφόσον η πρωτοπαθής και η δευτεροπαθής βλάβη έχουν οξεία και χρόνια φάση.

Η πρωτοπαθής βλάβη δημιουργείται από τη μεταφορά κινητικής ενέργειας στο ΝΜ, η οποία προκαλεί τη διακοπή των νευραξόνων, τη ρήξη των αγγείων και τη βλάβη των νευρικών κυττάρων. Στην οξεία φάση, που ορίζεται ως οι πρώτες 8 ώρες από την κάκωση, την πρώτη ώρα η κεντρική φαιά ουσία παρουσιάζει αιμορραγία και νέκρωση, ενώ τις επόμενες 7 ώρες ακολουθεί το οίδημα και η αιμορραγία της λευκής ουσίας του ΝΜ.

Η δευτεροπαθής βλάβη δημιουργείται από την ισχαιμία λόγω μειωμένης αιματικής ροής στην περιοχή της βλάβης και οφείλεται στην αιμορραγία, στο οίδημα και στην πτώση της αρτηριακής πίεσης. Στην οξεία φάση η ισχαιμία πυροδοτεί μια αλυσίδα βιοχημικών αντιδράσεων με τελικό αποτέλεσμα τη ρήξη της κυτταρικής μεμβράνης και το θάνατο των φυσιολογικών νευρικών κυττάρων.

Στη χρόνια φάση τα φλεγμονώδη κύτταρα μεταναστεύουν στην περιοχή της βλάβης παράγοντας νευρογλοία. Σε 1-4 εβδομάδες οι νευρώνες προσπαθούν χωρίς επιτυχία να επιδιορθώσουν τους νευράξονες και τα δενδριτικά κύτταρα, καταλήγοντας στη δημιουργία ουλής, κύστεων και μετατραυματικών ενδομυελικών συριγγίων⁷.

Πρωτοπαθής μηχανική βλάβη - Οξεία φάση

Το πρώτο λεπτό μετά την κάκωση σχηματίζονται πετεχειώδεις αιμορραγίες στην κεντρική φαιά ουσία, οι οποίες στα επόμενα εξήντα λεπτά μετατρέπονται σε αιμορραγική κεντρική νέκρωση. Τις επόμενες 4 έως 8 ώρες η αιμορραγία εξαπλώνεται και στη λευκή ουσία δημιουργώντας ισχαιμία. Στη συνέχεια ακολουθεί η βαλλεριανή εκφύλιση του υπόλοιπου άξονα και του σώματος του νευρικού κυττάρου.

Από τις πειραματικές μελέτες που διενεργήθηκαν για την κατανόηση της μηχανικής κάκωσης του ΝΜ, φάνηκε ότι η εισβολή των ιστών (οστά, μαλακά μόρια) στα νευρικά στοιχεία αποτελεί την κύρια αιτία της ρήξης των νευραξόνων και της κεντρικής νέκρωσης^{8,9}. Η ιστική εισβολή μπορεί να γίνει με: α) έναν πρωτογενή μηχανισμό κάκωσης, όπως η κάμψη, η έκταση, η συμπίεση, η στροφή, η διάτμηση της σπονδυλικής στήλης, και β) με δύο δευτερογενείς μηχανισμούς, όπως η αστάθεια των οστικών στοιχείων της βλάβης και η συμπίεση του νευρικού ιστού.

Αν και ο ορισμός της αστάθειας είναι υπό συζήτηση, η αστάθεια στο νωτιαίο κανάλι συνεχίζει την αναπαραγωγή της κάκωσης διατηρώντας το φαύλο κύκλο της βλάβης¹⁰. Η σταθεροποίηση της σπονδυλικής στήλης συμβάλλει στη διατήρηση της ακεραιότητας των νευρικών κυττάρων και των ινών που έχουν επιβιώσει από τη βλάβη.

Η συμπίεση είναι αποτέλεσμα της τοπικής πρόσκρουσης του οστού και των μαλακών μορίων στο νευρικό ιστό. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη ρήξη και τη συμπίεση των αγγείων, προκαλώντας τοπική ισχαιμία. Η ισχαιμία με τη σειρά της προκαλεί οίδημα, μικροαιμορραγίες, περισσότερη ισχαιμία και νέκρωση¹¹. Ο Rydevik¹² απέδειξε ότι η συμπίεση είναι υπεύθυνη για τις αλλαγές στη μικροκυκλοφορία των νευρικών ριζών, οι οποίες οδηγούν σε ισχαιμία, οίδημα και τελικά σε απομυελινοποίηση. Επίσης, ο Olmarker¹³ παρατήρησε ότι όσο πιο γρήγορη είναι η εγκατάσταση της συμπίεσης, τόσο μεγαλύτερο και το οίδημα του νωτιαίου μυελού.

Εξίσου σημαντική είναι και η διάρκεια της συμπίεσης καθώς και ο βαθμός της νευρικής βλάβης¹⁴. Η μικρή διάρκεια της συμπίεσης που επιτυγχάνεται με την ταχεία αποσυμπίεση προσφέρει το ιδανικό περιβάλλον για την αναγέννηση του νευρικού ιστού.

Συμπερασματικά, η μηχανική κάκωση προκαλεί: α) απευθείας βλάβη στον ΝΜ με οξεία ή σταδιακή συμπίεση

και β) μικροαγγειακές διαταραχές, όπως οι μικροσκοπικές αιμορραγίες και η θρόμβωση.

Δευτεροπαθής βλάβη - Οξεία φάση

Μετά τη μηχανική βλάβη του ΝΜ και τη διακοπή της ανατομικής συνέχειας¹⁵ των νευραξόνων, ακολουθεί μια σταδιακή παθολογική διαδικασία ρήξης των φυσιολογικών νευραξόνων¹⁶. Η δευτεροπαθής αυτή διαδικασία τελείται σε κυτταρικό επίπεδο και περιλαμβάνει τις αιμοδυναμικές διαταραχές και τις βιοχημικές μεταβολές.

Οι αιμοδυναμικές μεταβολές είναι: α) οι μικροσκοπικές αιμορραγίες που προκαλούν νέκρωση και β) η θρόμβωση στα μικρά αγγεία που πρωτοεμφανίζεται ως φαινόμενο ενδαγγειακής συγκόλλησης που ακολουθείται από την ενδαγγειακή στάση. Αυτά οδηγούν στην αύξηση της αιματικής ροής στα τριχοειδή. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η κεντρική ισχαιμία και η περιφερική υπεραϊμία^{17,18}.

Οι μεταβολές στην αιματική ροή του νωτιαίου μυελού αναλύονται σε 5 στάδια^{19,20}:

α) Μικρή καθυστέρηση έως ότου η ισχαιμία μειωθεί σε επικίνδυνα επίπεδα. Είναι το παράθυρο για τη δράση της φαρμακευτικής αγωγής.

β) Η ισχαιμία είναι μεγαλύτερη στην κεντρική φαιά ουσία και μικρότερη στην περιφερική λευκή ουσία.

γ) Η απώλεια της αγγειοκινητικότητας και της αγγειακής αυτορρύθμισης επιβαρύνει την ανάπτυξη της βλάβης.

δ) Η πτώση της αρτηριακής πίεσης επηρεάζει δραματικά την έκβαση της βλάβης.

ε) Η παράλληλη μεταβολή της μερικής πίεσης του οξυγόνου επηρεάζει τελικά τις μεταβολικές λειτουργίες του ΝΜ.

Οι μεταβολικές αλλαγές που ακολουθούν την ισχαιμία οφείλονται στις βιοχημικές αντιδράσεις. Είναι γνωστό ότι η ισχαιμία προκαλεί βλάβη στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ο οποίος σε κανονικές συνθήκες επιτρέπει τη δίοδο στο κεντρικό νευρικό σύστημα μόνο του οξυγόνου, της γλυκόζης και ελάχιστων αμινοξέων. Έτσι, συσσωρεύονται γύρω από το νευρικό ιστό κατεχολαμίνες, γαλακτικό οξύ και άλλα ισχαιμικά προϊόντα που προκαλούν χημικές βλάβες. Ανακαλύφθηκε μεγάλος αριθμός μηχανισμών και ουσιών που ερμηνεύουν τις νευροφυσιολογικές μεταβολές οι οποίες επισυμβαίνουν στη δευτεροπαθή βλάβη.

Στη μεμβράνη των νευρικών κυττάρων υπάρχει μια ηλεκτρική αντλία νατρίου-καλίου, η οποία διατηρεί την ιοντική ισορροπία από τις δύο πλευρές της κυτταρικής μεμβράνης και ενεργοποιείται από το σύστημα μεταφοράς του ATP (τριφωσφορική αδενοσίνη). Οι εξωκυτταρικές ισοτικές συγκεντρώσεις του Na⁺ και του K⁺ είναι 150mM και 5,5mM αντίστοιχα, ενώ οι ενδοκυτταρικές είναι 15mM και 150mM αντίστοιχα. Η καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης λόγω της μηχανικής βλάβης οδηγεί στην αύ-

ξηση του εξωκυττάρου K^+ (από 4mM σε 54mM) και στη μείωση του εξωκυττάρου Na^+ (από 150mM σε 70mM). Η αντίστοιχη είσοδος Na^+ στο κύτταρο προκαλεί μεταβολή της ωσμωτικής πίεσης, αυξάνοντας την είσοδο του νερού στο κύτταρο και προκαλώντας ενδοκυτταρικό οίδημα. Αυτή η αύξηση της πίεσης προκαλεί 50% μείωση της αιματικής ροής και ισχαιμία στη λευκή και στη φαιά ουσία του ΝΜ.

Η μεγάλη, όμως, βιοχημική διαταραχή λόγω της ισχαιμίας του ΚΝΣ αφορά στα ιόντα Ca^{+2} ²¹. Το Ca^{+2} χρησιμεύει ως διαβιβαστής σε πολυάριθμες ενδοκυτταρικές διαδικασίες, όπως ο κυτταρικός μεταβολισμός και ο έλεγχος της διαπερατότητας της μεμβράνης. Υπό φυσιολογικές συνθήκες αυτά τα ιόντα συνδέονται με τα μιτοχόνδρια, διακόποντας έτσι την παραγωγή φωσφορυλιωμένων μεταβολιτών. Οι ισχαιμικές αλλαγές στο κεντρικό νευρικό σύστημα χαρακτηρίζονται από τη μεγάλη εισροή ιόντων Ca^{+2} στα νευρικά κύτταρα. Αυτή γίνεται από το κανάλι ΝΜDA (N-methyl-D-aspartate) και προκαλεί ένα σύνολο μεταβολικών αντιδράσεων που οδηγούν στη βλάβη των μιτοχονδρίων με το "μπλοκάρισμα" της οξειδάσης του κυτοχρώματος και την ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης. Η φωσφολιπάση με τη σειρά της προκαλεί ρήξη της μεμβράνης των φωσφολιπιδίων και απελευθέρωση των ελεύθερων ριζών λιπαρών οξέων και των υπεροξειδίων. Τα δύο τελευταία συμμετέχουν επίσης στην καταστροφή της μεμβράνης και στην ενεργοποίηση των φωσφολιπασών. Οι ελεύθερες ρίζες σχηματίζονται λόγω της αποτυχίας της κυτταρικής λειτουργίας να μετατρέψει το οξυγόνο σε διοξείδιο του άνθρακα και νερό²². Ο συνδυασμός των ελεύθερων λιπαρών οξέων και υπεροξειδίων των λιπιδίων είναι επίσης ένας ισχυρός αγγειοδραστικός παράγοντας, που αυξάνει παράλληλα και το οίδημα. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η ανοξία και η κυτταρική νέκρωση.

Χρόνια φάση

Στο σημείο της βλάβης εμφανίζονται φλεγμονώδη κύτταρα ως απάντηση στην αιμορραγία, αρχικά ουδετερόφιλα και στη συνέχεια μικρογλοιακά κύτταρα και μακροφάγα. Μετά από 1-4 εβδομάδες σχηματίζεται γλοιώδης ουλή από αστροκύτταρα στο σημείο της βλάβης, αποτελώντας ένα φυσικό εμπόδιο στην ανάπτυξη των νευραξόνων.

Ο σχηματισμός της γλοιώδους ουλής πιθανόν να οφείλεται και στην απελευθέρωση ειδικών πρωτεϊνών από τα ολιγοδενδροκύτταρα. Επίσης, λόγω της νέκρωσης σχηματίζονται μικρές κύστες, οι οποίες μερικές φορές συνενώνονται δημιουργώντας ένα μετατραυματικό συρίγγιο που επηρεάζει τη νευρική λειτουργία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Η βλάβη στο νωτιαίο μυελό ταξινομείται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή, οξεία και χρόνια.

2. Η ανατομική λύση της συνέχειας των νευραξόνων και η αιμορραγία από την πρωτοπαθή οξεία μηχανική κάκωση οδηγούν στην ισχαιμία, η οποία με τη σειρά της προκαλεί μια δευτεροπαθή σταδιακή διαδικασία λύσης των φυσιολογικών νευρικών κυττάρων.

3. Η λύση γίνεται με τη ρήξη των μεμβρανών των νευρικών κυττάρων εξαιτίας της εισροής ιόντων Ca^{+2} και της απελευθέρωσης ελεύθερων ριζών λιπαρών οξέων, υπεροξειδίων των λιπιδίων και φωσφολιπασών.

4. Η χρόνια φάση χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό γλοιώδους ουλής, κύστεων και συριγγίων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. United States Surgeon-General's Office. Care of head injuries and injuries of the spine and peripheral nerves in forward hospitals, in the Medical Department of the U.S. Army in the world war. Government Printing Office. Washington DC 1927:755-758.
2. Smith E. The Edwin Smith Surgical Papyrus. University of Chicago Press. Chicago IL 1930:323-332.
3. Watson DO, Skeritt PW, Kerr M. Medical care and restoration. In: Bedbrook G (ed). Lifetime Care of the Paraplegic Patient. Churchill Livingstone. Edinburgh, Scotland 1985:7-21.
4. Young W. Blood flow, metabolic and neurophysiological mechanisms in spinal cord injuries. In: Becker DP, Povlishock JT (eds). Central Nervous System Trauma: Status report. NINCDS. Bethesda MD 1985:463.
5. Anderson DK, Hall ED. Pathophysiology of spinal cord trauma. Ann Emerg Med 1993; 22:987-992.
6. Anderson DK, Means ED. Pathophysiological mechanisms in acute spinal cord trauma: Effects of Decompartmentalized iron on cells membranes. In: Dacey RG Jr, Winn HR, Rimel RW (eds). Trauma of the Central Nervous System. Raven Press. New York 1985:927-308.
7. Bunge RP, Puckett WR, Becerra JL. Observations on the pathology of human spinal cord injury: A review and classification of 22 new cases with details in form of a case of chronic cord compression with extensive focal demyelination. Adv Neurol 1993; 59:75-89.
8. Hughes J. Pathology of spinal cord damage in spinal injuries. In: Feiring EH, Abler C (eds). Brock's Injuries of the Brain and Spinal Cord and their Coverings. ed 5. Springer-Verlag. New York 1974.
9. Hughes JT. Trauma to the spinal cord. ed 2. Lloyd-Luke. London 1978:91-104.
10. Ducker TB. In: Cowley RA, Trump B (eds). Pathophysiology of shock. Williams & Wilkins. Baltimore 1982.
11. Griffiths JR. Vasogenic edema following acute and chronic spinal cord compression in the dog. J Neurosurg 1975; 42:155-165.
12. Rydevik BL, Myers RR, Powell HC. Pressure increase in the dorsal root ganglion following mechanical compression. Spine

- 1989; 14:574-576.
13. Olmarker K, Rydevik BL, Holms S. Edema formation in spinal nerve roots induced by experimental, graded compression: an experimental study on the pig cauda equina with special reference to differences in effects between rapid and slow onset of compression. *Spine* 1989; 14:569-573.
 14. Dahlin LB, Danielsen N, Ehine I, Lundborg G, Rydevik BL. Mechanical effects of compression of peripheral nerves. *J Biomech Eng* 1986; 108(2):120-122.
 15. Albin MS, White RJ. Epidemiology, pathophysiology and experimental therapeutics of acute spinal cord injury. *Unit Care Clin* 1987:3-441.
 16. Allen AR. Remarks on histopathological changes in spinal cord due to impact: an experimental study. *J Nerv Ment Dis* 1914; 41:141-147.
 17. Kobrine AI, Doyle TF, Rizzoli HV. Spinal cord blood flow as affected by changes in systemic arterial blood pressure. *J Neurosurg* 1976; 44:12-13.
 18. Schmith AJ, McCray DB, Bloedel JR. Hyperemia, CO₂ responsiveness and autoregulation in the white matter following experimental spinal cord injury. *J Neurosurg* 1978; 48:239-251.
 19. Jellinger K. Neuropathology of cord injuries. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Braakman R (eds). *Handbook of Clinical Neurology: Injuries of the spine and Spinal Cord. Part I.* North Holland Publishers. Amsterdam 1976; 25:43-121.
 20. Guttman L. *Spinal Cord Injuries: Comprehensive Management and Research.* Blackwell Scientific Publishers. Oxford 1973.
 21. Balentine JD, Hogan EL, Banik NL. Calcium and the pathogenesis of spinal cord injury. In: Dacey RG Jr, Winn HR, Rimel RW (eds). *Trauma of the Central Nervous System.* Raven Press. New York 1985:285-295.
 22. Hall ED, Brughler JM. Role of lipid peroxidation in post-traumatic spinal cord degeneration: A review. *Cent Nerv Sys Trauma* 1986; 3:281-294.