



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ - ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ  
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΟΔΙΚΑΣΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ**

**«ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΛΕΙΣΤΩΝ ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΚΑΚΩΣΕΩΝ  
ΜΕ ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΕ ΝΕΚΡΟΤΟΜΙΚΟ ΥΛΙΚΟ»**

**ΧΡΥΣΑΥΓΗ ΣΠ. ΚΟΥΣΗ  
ΙΑΤΡΟΔΙΚΑΣΤΗΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022**









**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ - ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ  
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΟΔΙΚΑΣΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ**

**«ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΛΕΙΣΤΩΝ ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΚΑΚΩΣΕΩΝ  
ΜΕ ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΕ ΝΕΚΡΟΤΟΜΙΚΟ ΥΛΙΚΟ»**

**ΧΡΥΣΑΥΓΗ ΣΠ. ΚΟΥΣΗ  
ΙΑΤΡΟΔΙΚΑΣΤΗΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022**



«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμών του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».





**Ημερομηνία αίτησης της κ. Κούση Χρυσανγής:** 08-07-2011

**Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:** Γ.Σ. 764α/17-06-2014

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπουσα:

Μητσέλου Αντιγόνη, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατροδικαστικής - Τοξικολογίας

Μέλη:

Βουγιουκλάκης Θεόδωρος, Καθηγητής Ιατροδικαστικής - Τοξικολογίας

Βούλγαρης Σπυρίδων, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευροχειρουργικής

**Ημερομηνία ορισμού θέματος:** 01-07-2014

«Ανοσοϊστοχημική μελέτη των πρωτεϊνών ορεξίνης (Orexin-A), γλοιακή ινώδη όξινη πρωτεΐνη (GFAP), β-αμυλοειδούς πρόδρομης πρωτεΐνης (β-APP), και S-100 πρωτεΐνη στη διάχυτη αξονική βλάβη του εγκεφάλου, μελέτη σε νεκροτομικό υλικό»

**Τροποποίηση θέματος:** Γ.Σ. 901<sup>α</sup>/17-07-2019

«Εκτίμηση κλειστών κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων με ανοσοϊστοχημικούς δείκτες σε νεκροτομικό υλικό»

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 970α/29-06-2021**

1. Μητσέλου Αντιγόνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατροδικαστικής με έμφαση στη Δικαστική Παθολογική Ανατομική του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Βουγιουκλάκης Θεόδωρος, τ. Καθηγητής Ιατροδικαστικής - Τοξικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Βούλγαρης Σπυρίδων, Καθηγητής Νευροχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Γαλάνη Βασιλική, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ανατομίας-Ιστολογίας-Εμβρυολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Χατζηνικολάου Φώτιος, Αναπληρωτής Καθηγητή Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του ΑΠΘ
6. Παπαδόδημα Σταυρούλα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του ΕΚΠΑ
7. Λάμπρη Ευαγγελή, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 17-12-2021

Ιωάννινα 05-05-2022

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Άννα Μπατιστάτου**

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας





*Στη Δασκάλα μου και Εμπνεύστρια αυτής της Εργασίας  
κα Μητσέλου Αντιγόνη*



*Στους γονείς μου, Σπυρίδων και Φρειδερίκη*

*Στον Σπύρο μου και στον Παύλο μου*



## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Με την ευκαιρία αυτή θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Δικαστικής Παθολογικής-Ανατομικής του Εργαστηρίου Ιατροδικαστικής-Τοξικολογίας, Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων κα Αντιγόνη Μητσέλου, Επιβλέπουσα αυτής της μελέτης, η οποία υπήρξε η βασική εμπνεύστρια της εργασίας αυτής και η οποία μου υπέδειξε με ενθουσιασμό να την αναλάβω. Η καθοδήγησή της, η αμέριστη συμπαράστασή της καθώς και η εμπιστοσύνη που μου επέδειξε «στο μακρύ και δύσκολο ταξίδι μας» υπήρξαν το θεμέλιο αλλά και η κινητήριος δύναμη για την ολοκλήρωσή της.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω προς τον αφυπηρετούμενο Καθηγητή Ιατροδικαστικής – Τοξικολογίας κ. Θεόδωρο Βουγιουκλάκη και τον Καθηγητή Σπυρίδων Βούλγαρη, Καθηγητή Νευροχειρουργικής Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων και Διευθυντή της Νευροχειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, για την τιμή που μου έκαναν να συμμετέχουν στην παρούσα μελέτη καθώς επίσης και για την αρμονική συνεργασία μας κατά την διάρκεια αυτών των ετών.

Ξεχωριστά, με πολύ σεβασμό και αγάπη, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ανατομίας-Ιστολογίας-Εμβρυολογίας του αντίστοιχου Εργαστηρίου Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων κα Βασιλική Γαλάνη για την ηθική υποστήριξη, την πολύτιμη ενεργή παρουσία της και τις πολύτιμες συμβουλές της κατά την εκπόνηση και ολοκλήρωση του δύσκολου αυτού εγχειρήματος.

Θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω τις κυρίες Λιόντου Κική και Παπασπύρου Γιούλη, παρασκευάστριες του Εργαστηρίου Παθολογικής-Ανατομικής του Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων και του Παθολοανατομικού Εργαστηρίου Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων, αντίστοιχα.

Τέλος, ευχαριστώ από καρδιάς την οικογένειά μου, τους γονείς μου και τα παιδιά μου για την υπομονή και την ανεκτικότητα τους. Χωρίς τη δική τους στήριξη δεν θα ήταν δυνατή η εκπόνηση και η ολοκλήρωση της διατριβής μου.





## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας του Τμήματος Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Βασικός σκοπός της διατριβής αυτής είναι η διερεύνηση και η υποκείμενη αξιολόγηση των κλειστών κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων σε νεκροτομικό υλικό με την βοήθεια σύγχρονων ανοσοϊστοχημικών τεχνικών.

Νεότερες μέθοδοι νευρο-παραμέτρησης (μέτρησης ενδοκράνιας πίεσης και ιστικού οξυγόνου, μικροδιύληση, βιοχημικοί δείκτες εγκεφαλικής βλάβης) προσφέρουν πρόσθετα δεδομένα αξιολόγησης της εγκεφαλικής τραυματικής παθολογίας. Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες τεκμηριώνουν ότι η άνοδος του επιπέδου ορισμένων πρωτεϊνών, όπως η αστρογλοιακή πρωτεΐνη S-100B στο αίμα και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με βαρύτερη έκβαση.

Τα τελευταία χρόνια όλο και πιο συχνή γίνεται η χρήση της ανοσοϊστοχημικής μεθόδου με τη συμβολή σύγχρονων ανοσοϊστοχημικών τεχνικών για την μελέτη ιστοπαθολογικών αλλοιώσεων στην τραυματική αξονική κάκωση συνεπεία κλειστής κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης. Πιο συγκεκριμένα: αντισώματα ενάντια της αστρογλοιακής S-100B πρωτεΐνης, γλοιακή ιώδη όξινη πρωτεΐνη (GFAP, glial fibrillary acidic protein), χρωμογρανίνη A (chromogranin A), βασικός ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας (bFGF, basic vascular endothelial growth factor), ειδική νευρική ενόλαση (NSE, neuron-specific enolase), β-αμυλοειδούς πρόδρομης πρωτεΐνης (β-APP, amyloid precursor protein) κ.ά., φαίνονται να έχουν προγνωστική αξία στη διάχυτη αξονική βλάβη.

Οι ορεξίνες (Orexines A and B) ή αλλιώς υποκρετίνες είναι νευροπεπτίδια τα οποία έχουν ποικίλες φυσιολογικές επιδράσεις μεταξύ των οποίων, τη ρύθμιση του κύκλου ύπνου-αφύπνισης, της όρεξης και άλλων νευροενδοκρινικών λειτουργιών. Βρίσκονται φυσιολογικά στο ΕΝΥ, στο αίμα, στον υποθάλαμο, στην υπόφυση, στα αισθητικά νευρικά γάγγλια, στη μυελώδη μοίρα του επινεφριδίου και σε άλλα όργανα.

Πρόσφατες μελέτες (κυρίως σε επιμύες) προτείνουν ότι το σύστημα της ορεξίνης μπορεί να εμπλέκεται στις εγκεφαλικές βλάβες τραυματικής αιτιολογίας και η ανεύρεσή τους φαίνεται να σχετίζεται με την πρόγνωση του ασθενούς.

Η απουσία ωστόσο ανάλογων μελετών τόσο σε ξένο όσο και σε ελληνικό πληθυσμό μας έδωσε το ισχυρό κίνητρο διενέργειας της μελέτης αυτής, σκοπός της οποίας είναι η διερεύνηση της έκφρασης της ορεξίνης σε τομές του εγκεφάλου και η πιθανή συσχέτιση με την S-100B πρωτεΐνη, με την γλοιακή ινώδη όξινη πρωτεΐνη (GFAP), και με την β-αμυλοειδούς πρόδρομης πρωτεΐνης (β-APP, amyloid precursor protein) με την εφαρμογή σύγχρονων ανοσοϊστοχημικών τεχνικών, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν στο Εργαστήριο Παθολογικής- Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Η προσπάθεια ερμηνείας των αποτελεσμάτων και οι σαφείς διαφορές σε σχέση με τη διεθνή βιβλιογραφία, η οποία αναφέρεται μόνο σε πειραματόζωα (ινδικά χοιρίδια), ενώ για πρώτη φορά επρόκειτο να μελετηθεί διεξοδικά ανθρώπινος εγκεφαλικός ιστός, θα αποτελέσουν αντικείμενο της ανάλυσης και ίσως η αφετηρία για περαιτέρω έρευνες.

Ο συνδυασμός αυτών των ευρημάτων μαζί με τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα ελπίζουμε ότι θα προσφέρουν στον κλινικό ιατρό πολύτιμες πληροφορίες με βάση τις οποίες θα παρακολουθεί ολοκληρωμένα την πορεία νοσηλείας, θα λαμβάνει κατάλληλα θεραπευτικά μέτρα και θα εξάγει ασφαλή συμπεράσματα για την τελική έκβαση των τραυματιών με κλειστή κρανιοεγκεφαλική κάκωση και πιο συγκεκριμένα με διάχυτη αξονική βλάβη εγκεφάλου.

## ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΠΡΩΤΟΤΥΠΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Η παρούσα εργασία στοχεύει στη μελέτη, με τη χρήση της ανοσοϊστοχημικής μεθόδου, ανθρώπινων εγκεφάλων από άτομα που απεβίωσαν μετά από τραυματική κρανιοεγκεφαλική κάκωση, με χρώσεις έναντι της αστρογλοιακής S-100B πρωτεΐνης, της γλοιακής ινώδης όξινης πρωτεΐνης (GFAP, glial fibrillary acidic protein), β-αμυλοειδούς πρόδρομης πρωτεΐνης (β-APP, amyloid precursor protein) με σκοπό την εντόπιση της διάχυτης αξονικής βλάβης και της ορεξίνης-A, η οποία εμπλέκεται στη απώλεια συνείδησης, κώμα, τη ρύθμιση του κύκλου ύπνου-αφύπνισης, κ.ά.

Η πρωτοτυπία της συγκεκριμένης διατριβής έναντι άλλων παρεμφερών μελετών έγκειται στο ότι η μελέτη περιλαμβάνει τμήματα εγκεφάλου που σχετίζονται άμεσα με τις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις όπως λευκή ουσία των ημισφαιρίων, μεσολόβιο ιστό, στέλεχος του εγκεφάλου και υποθάλαμο.

Μέσω αυτής της προσέγγισης η παρούσα εργασία επιδίωξε να συμβάλει στην ευρύτερη δυνατή, ταυτόχρονη και λεπτομερή καταγραφή των φαινομένων που διέπουν την διάχυτη αξονική βλάβη και την συσχέτισή της με την απώλεια συνείδησης ή/και κώμα. Τελικός στόχος αποτέλεσε ο προσδιορισμός της διάχυτης αξονικής βλάβης, της νευροπροστατευτικής ιδιότητας της αστρογλοίωσης και τον ρόλο τους στις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις.

Στην βιβλιογραφία αναφέρονται ερευνητικές εργασίες που αναδεικνύουν τη χρήση της ανοσοϊστοχημείας στην τραυματική αξονική κάκωση, την ενεργοποίηση της αστρογλοίας, την απώλεια των νευρώνων ορεξίνης-A στις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις. Ωστόσο τα φαινόμενα αυτά μελετήθηκαν κυρίως μεμονωμένα και όχι ταυτόχρονα. Επίσης η παράλληλη μελέτη της διάχυτης αξονικής βλάβης, της αστρογλοίωσης (ως νευροναγεννητική απάντηση που λαμβάνει χώρα μετά από μία κρανιοεγκεφαλική κάκωση) και η έκφραση της ορεξίνης-A στον υποθάλαμο, αποτέλεσε ένα ακόμα στοιχείο πρωτοτυπίας, καθώς δεν έχει δημοσιευθεί αντίστοιχη μελέτη στην βιβλιογραφία.

Τέλος είναι αυτονόητο ότι με τα δεδομένα και τα συμπεράσματα που θα προκύψουν η παρούσα εργασία έχει ως γενικό σκοπό πρώτον να συμβάλει στην καθιέρωση της χρήσης της ανοσοϊστοχημείας ως όπλο για την ακριβή διάγνωση της διάχυτης αξονικής βλάβης ως αιτία θανάτου στην Ιατροδικαστική και δεύτερον την εκτίμηση της ορεξίνης-A για την αξιολόγηση του κώματος μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Η κλινική εφαρμογή τους στην καθημερινή ιατρική πράξη δεν αποτελούν τρέχοντα στόχο αλλά ίσως για μελλοντικές μελέτες.



## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	9
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	11
<b>ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ</b> .....	11
Εμβρυολογία.....	15
Ανατομία του εγκεφάλου .....	16
Εγκεφαλικά ημισφαίρια .....	23
Ο Διάμεσος Εγκέφαλος.....	24
Ο Μέσος Εγκέφαλος .....	24
Η Γέφυρα.....	25
Ο Προμήκης Μυελός.....	25
Η Παρεγκεφαλίδα.....	25
Συγγενείς Ανωμαλίες .....	27
Μυελίνη.....	28
Συνάψεις.....	31
Η απάντηση του νευρικού συστήματος στο τραύμα.....	36
<b>ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ</b> .....	38
Τριχωτό της κεφαλής .....	38
Εγκεφαλικό κρανίο.....	39
Μήνιγγες.....	41
<b>ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΚΑΚΩΣΗ</b> .....	44
Εισαγωγή.....	44
Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά.....	44
Ιστορική ανασκόπηση .....	45
Ταξινόμηση της τραυματικής κάκωσης εγκεφάλου.....	46
<b>ΚΛΕΙΣΤΕΣ ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΚΑΚΩΣΕΙΣ</b> .....	52
Εγκεφαλική διάσειση .....	52
Τραυματική αξονική κάκωση (διάχυτη αξονική βλάβη) .....	52

<b>ΕΣΤΙΑΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ</b> .....	54
Εγκεφαλική ρήξη.....	54
Εγκεφαλική θλάση .....	54
Η Contrecoup (εξ' αντιτυπίας ή «αντιδιαμετρική») θλάση.....	55
Η Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία .....	55
Αιματώματα.....	55
Κλινική εικόνα ασθενών με κλειστή κρανιοεγκεφαλική κάκωση .....	57
Εγκεφαλικός θάνατος .....	59
Μηχανισμός και Παθοφυσιολογία των κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων .....	60
Επιπλοκές της κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης .....	64
<b>ΔΙΑΤΙΤΡΑΙΝΟΥΣΑ (ΑΝΟΙΧΤΗ) ΚΕΚ</b> .....	65
Τραύματα του τριχωτού της κεφαλής .....	65
Κατάγματα κρανίου.....	65
<b>ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΙΣ ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΚΑΚΩΣΕΙΣ</b> .....	67
Αστρογλοιακή πρωτεΐνη S100B.....	67
Γλοιακή ινιδώδη όξινη πρωτεΐνη- GFAP (glial fibrillary acidic protein).....	70
β-Αμυλοειδές πρόδρομης πρωτεΐνης (β-APP, amyloid precursor protein).....	72
Ορεξίνη Α και Β και υποδοχείς ορεξίνης.....	76
<b>ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΩΝ ΚΕΚ</b> .....	79
<b>ΔΙΑΧΥΤΗ ΑΞΟΝΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ</b> .....	80
Επιδημιολογία και ιστορική ανασκόπηση.....	80
Αίτια και μηχανισμός πρόκλησης Διάχυτης Αξονικής Βλάβης.....	81
Κλινική εικόνα και Συμπτωματολογία.....	83
Μακροσκοπικά Χαρακτηριστικά της Διάχυτης Αξονικής Βλάβης .....	85
Παθοφυσιολογία της Διάχυτης Αξονικής Βλάβης.....	87
Μικροσκοπικά χαρακτηριστικά της Διάχυτης Αξονικής Βλάβης.....	90
Διατάραξη του κυτταρικού σκελετού.....	90
Η εισροή Ca <sup>++</sup> και ο ρόλος των πρωτεολυτικών ενζύμων.....	94
Διαγνωστικές μέθοδοι .....	99
Θεραπεία.....	104
Πρόγνωση.....	106
Ανοσοϊστοχημική Μέθοδος.....	107

<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	111
<b>ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ</b> .....	113
Υλικό .....	113
Λήψη ιστών .....	113
Εγκλεισμός ιστών σε κύβους παραφίνης και μικροτόμιση .....	113
Χρώση Αιματοξυλίνης-Ηωσίνης (Α-Ε) .....	114
Ανοσοϊστοχημεία .....	115
Αυτοματοποιημένη ανοσοϊστοχημεία .....	115
Ανοσοϊστοχημική αξιολόγηση .....	117
Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.....	118
<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b> .....	119
Χαρακτηριστικά των περιπτώσεων.....	119
Glasgow Coma Score (GCS).....	124
Διάχυτη αξονική βλάβη (DAI).....	125
Ανοσοϊστοχημεία .....	130
Orexin-A (ORXA).....	130
β-APP .....	134
GFAP.....	143
S100B πρωτεΐνη .....	147
<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b> .....	150
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b> .....	157
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	159
<b>SUMMARY</b> .....	161
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	163





# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



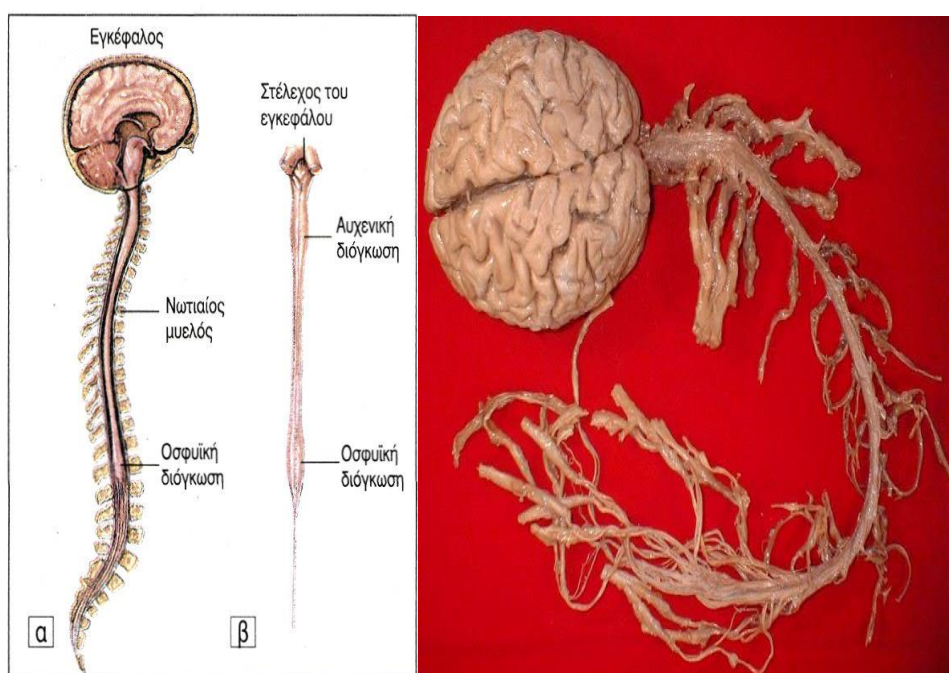
# ΕΙΣΑΓΩΓΗ

## ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

### ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑΣ

Το νευρικό σύστημα αποτελείται κυρίως από εξειδικευμένα κύτταρα, των οποίων η λειτουργία είναι να υποδέχονται αισθητικά ερεθίσματα και να τα μεταφέρουν στα εκτελεστικά όργανα, έτσι το νευρικό σύστημα ελέγχει όλες τις λειτουργίες των κυττάρων, των οργάνων και των συστημάτων με ενιαίο στόχο την επιβίωση και την ομοιόσταση και συντονίζει όλα τα συστήματα για αυτό το σκοπό [1].

Για την εκπλήρωση αυτών των λειτουργιών, το νευρικό σύστημα είναι ανατομικώς οργανωμένο σε κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) (Εικόνα 1), το οποίο περιλαμβάνει τον εγκέφαλο και νωτιαίο μυελό, καθώς και σε περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ). Το ΠΝΣ, εντοπιζόμενο εκτός του ΚΝΣ, περιλαμβάνει νεύρα, καθώς επίσης τα συνδεδεμένα με αυτά γάγγλια [1,2].



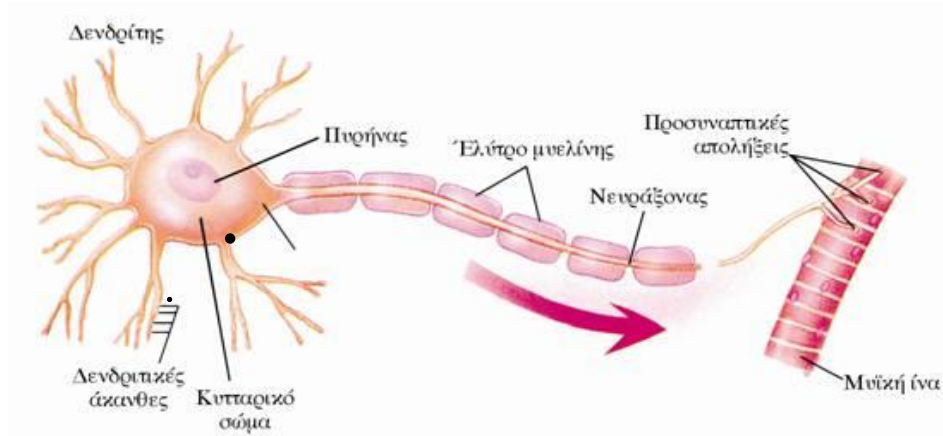
Εικόνα 1 Κεντρικό νευρικό σύστημα

Λειτουργικώς, το ΠΝΣ διαιρείται σε αισθητικό (προσαγωγό) τμήμα, το οποίο δέχεται και μεταβιβάζει νευρικές ώσεις προς το ΚΝΣ για ενσωμάτωση και επεξεργασία, καθώς και σε κινητικό (απαγωγό) τμήμα, το οποίο έχει την αρχή του στο ΚΝΣ και μεταβιβάζει νευρικές ώσεις σε εκτελεστικά όργανα όλου του σώματος [1-3]. Το κινητικό τμήμα υποδιαιρείται περαιτέρω στο σωματικό σύστημα, νευρικές ώσεις προερχόμενες από το ΚΝΣ μεταβιβάζονται κατευθείαν, μέσω ενός και μόνον νευρώνα, στους σκελετικούς μυς και στο αυτόνομο σύστημα, νευρικές ώσεις προερχόμενες από το ΚΝΣ αρχικώς μεταβιβάζονται σε ένα αυτόνομο γάγγλιο μέσω ενός νευρώνα. Εν συνεχεία, ένας δεύτερος νευρώνας, εκπορευόμενος από το αυτόνομο γάγγλιο, μεταβιβάζει τις ώσεις σε λείους μύς, στον καρδιακό μυ ή σε αδένες. Τα συμπαθητικά και παρασυμπαθητικά του τμήματα νευρώνουν όργανα και ιστούς που βρίσκονται κάτω από αυτόνομο ή ακούσιο έλεγχο [1-3].

Το ΚΝΣ και το ΠΝΣ περιέχουν νευρικό ιστό, ο οποίος εμφανίζει δύο κύριους τύπους κυττάρων τους νευρώνες και τα νευρογλοιακά κύτταρα. Περισσότερο από 50 δισεκατομμύρια νευρώνες υπάρχουν στο νευρικό σύστημα. Οι νευρώνες είναι υπεύθυνοι για τις υποδεκτικές, τις κινητικές καθώς και τις εργασίες ενσωμάτωσης του νευρικού συστήματος. Οι νευρώνες είναι τα κύτταρα που είναι υπεύθυνα για την υποδοχή και τη μεταφορά των νευρικών ώσεων προς και από το ΚΝΣ [3,4]. Οι τύποι των νευρώνων έχουν ταξινομηθεί με βάση την εμφάνιση, το σχήμα και τον αριθμό των αποφύσεων ως πολύπολοι, δίπολοι και ψευδομονόπολοι. Τα νευρογλοιακά κύτταρα είναι επιφορτισμένα με την υποστήριξη, την προστασία και την υποβοήθηση των νευρώνων κατά τη μεταβίβαση των νευρικών ώσεων [3,4].

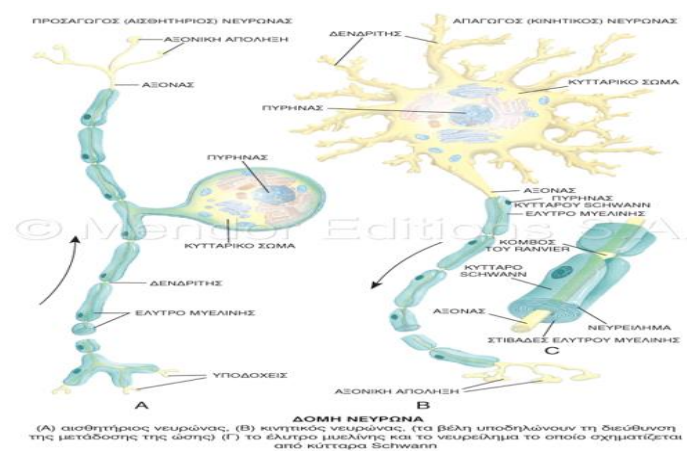
Οι νευρώνες είναι διεγέρσιμα κύτταρα που έχουν τη δυνατότητα αγωγής ηλεκτρικών δυναμικών - ερεθισμάτων. Επικοινωνούν μεταξύ τους με τη βοήθεια δι-επαφών που ονομάζονται συνάψεις. Η ανατομική τους δομή όμως διαφέρει σημαντικά ανάλογα με την εντόπιση και τη λειτουργία που επιτελούν [1-3]. Από την περιφέρεια του σώματός τους εκφύονται προσεκβολές που ονομάζονται δενδρίτες που έχουν σαν αποστολή τη συλλογή και μεταφορά πληροφορίας από τα παρακείμενα διεγέρσιμα κύτταρα στο δικό τους κύτταρο. Δυνητικά, κάθε δενδρίτης ισοδυναμεί σε μία νέα σύναψη. Έτσι η πυκνότητα των δενδριτών ενός νευρικού κυττάρου καθορίζει ή εκφράζει και τη λειτουργική αποστολή του κυττάρου στο κύκλωμα που συμμετέχει. Ένα κύτταρο με πολλαπλούς δενδρίτες συνήθως έχει σαν αποστολή τη συγκέντρωση, συμπύκνωση και σύμπτυξη πληροφορίας σε κομβικά συστήματα επεξεργασίας των πληροφοριών, ενώ εκείνα με σχετικά μικρό αριθμό δενδριτών πιθανότατα αποτελούν στοιχεία κάποιου αποκλειστικού -

dedicated, εξειδικευμένου παράλληλου κυκλώματος [1-5]. Έτσι, όλοι οι νευρώνες έχουν την ίδια βασική δομή, αν και στα διάφορα μέρη του νευρικού συστήματος συναντάται μεγάλη ποικιλία στο σχήμα και στο μέγεθός τους (Εικόνες 2, 3).



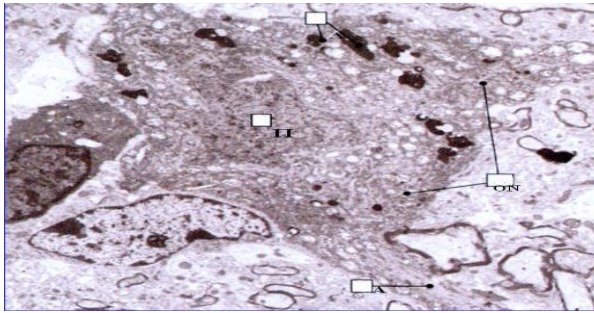
**Εικόνα 2** Δομή πολύπολου νευρώνα

Σε κάθε νευρώνα διακρίνουμε περιοχές με διαφορετική λειτουργία. Το κυτταρικό σώμα, στο οποίο περιλαμβάνεται ο πυρήνας και το κυτταρόπλασμα (περικάρυο), εντός του οποίου αναγνωρίζονται τα περισσότερα κυτταρικά οργανίδια (Εικόνες 4, 5). Τον νευράξονα (ή νευρική ίνα), μια μακριά κυτταρική αποφυάδα, μήκους έως και ένα μέτρο, που μεταφέρει ώσεις προς την απόληξή του, το τελικό συναπτικό κομβίο, την περιοχή δηλαδή που εφάπτεται με κάποιον άλλο νευρώνα ή με εκτελεστικά όργανα. Τους δενδρίτες, πολυάριθμες, βραχίες κυτταρικές αποφυάδες με πολλαπλές διακλαδώσεις που λειτουργούν σαν περιοχές εισόδου πληροφοριών στο νευρώνα σχηματίζοντας συνάψεις με γειτονικά κύτταρα [1-5].



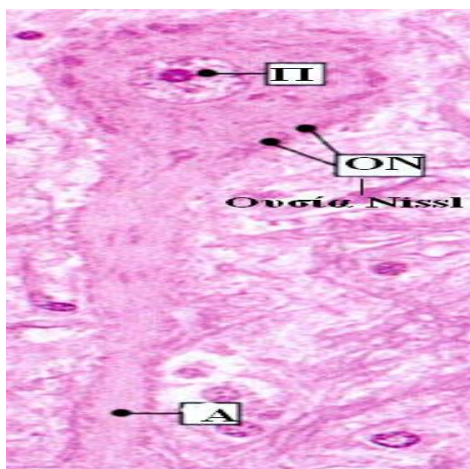
**Εικόνα 3** Δομή νευρώνα (πολύπολου και ψευδομονόπολου)

Οι νευρώνες διαθέτουν δυο σημαντικές ιδιότητες, την αγωγιμότητα και την διεγερσιμότητα. Μεταδίδουν το ερέθισμα με τη μορφή ηλεκτρικών ώσεων. Το ηλεκτρικό ερέθισμα δημιουργείται στον αυχένα του άξονα του νευρικού κυττάρου. Ο άξονας του κυττάρου (ή αλλιώς νευράξονας) είναι μια μοναδική επιμήκης προσεκβολή του νευρικού κυττάρου που έχει σαν λειτουργική αποστολή την αγωγή του ερεθίσματος (ουσιαστικά έχει το ρόλο του αγώγιμου σύρματος) [1-5].



**Εικόνα 4** Φωτογραφία με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο από ένα νευρώνα που δείχνει το νευράξονα (Α) και το κυτταρικό σώμα. Ο νευράξονας περιέχει μιτοχόνδρια και κυτταροσκελετικά νημάτια, ενώ το κυτταρικό σώμα περιέχει ένα πυρήνα (N), σκοτεινά λυσοσώματα (L) και άφθονο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο (ουσία του Nissl, ON)

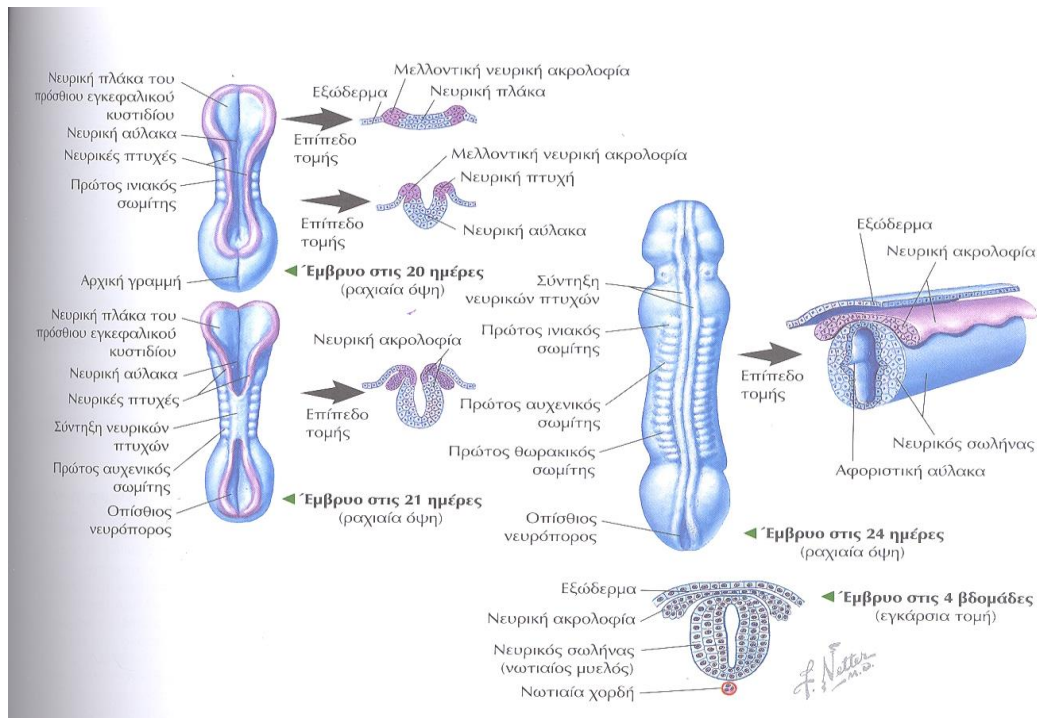
Κάθε νευρικό κύτταρο έχει έναν μόνο άξονα, ο οποίος μίας μπορεί είτε να διαιρείται σε βραχίονες είτε να έχει περισσότερες της μίας απολήξεις. Στο άκρο των αξόνων εμφανίζονται τα συναπτικά κομβία, τα οποία αποτελούν διασταλμένες περιοχές που περιλαμβάνουν σημαντική ποσότητα κυστιδίων με διαβιβαστικές ουσίες (νευροδιαβιβαστές) [1,3,4].



**Εικόνα 5:** Νευρώνας με μεγάλο πυρήνα (N) με εμφανές πυρήνιο. Μέσα στο σώμα του κυττάρου φαίνεται η ερυθροϊώδης ουσία του Nissl (ON) που αντιστοιχεί στο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο

## Εμβρυολογία

Το νευρικό σύστημα αναπτύσσεται από το εξώδερμα του εμβρύου υπό την επίδραση σηματοδοτικών μορίων της νωτιαίας χορδής. Τα σηματοδοτικά μόρια επάγουν το σχηματισμό νευροεπιθηλίου, εκ μέρους του υπερκείμενου εξωδέρματος. Το εν λόγω νευροεπιθήλιο παχύνεται και σχηματίζει το νευρικό πέταλο. Στις 14-16 ημέρες καθώς τα χείλη αυτού του πετάλου συνεχίζουν να παχύνονται, το πέταλο κάμπτεται σχηματίζοντας μία νευρική αύλακα με νευρικές πτυχές σε κάθε πλευρά. Στις 24 ημέρες οι νευρικές πτυχές ενώνονται ραχιαία για να σχηματίσουν το νευρικό σωλήνα. Το πρόσθιο άκρο αυτής της δομής εξελίσσεται σε εγκέφαλο, ενώ το εναπομένον ουραίο τμήμα του νευρικού σωλήνα εξελίσσεται σε νωτιαίο μυελό. Επιπροσθέτως, ο νευρικός σωλήνας παράγει τη νευρογλοία, το επένδυμα, νευρώνες και το χοριοειδές πλέγμα. Ο νευρικός σωλήνας αρχικά, είναι ανοικτός και στα δύο άκρα του, αλλά στις 24-26 ημέρες κλείνει. Απομονωμένα κύτταρα που δεν ενσωματώνονται στο νευρικό σωλήνα σχηματίζουν δεσμίδα νευροεξωδερμικών κυττάρων τη νευρική ακρολοφία [6]. Τα κύτταρα αυτά μεταναστεύουν πλαγιοκοιλιακά κατά μήκος κάθε πλευράς του νευρικού σωλήνα για να σχηματίσουν μία σειρά σωματιών. Από το εξώδερμα της νευρικής ακρολοφίας αναπτύσσονται στοιχεία του ΠΝΣ, συμπεριλαμβανομένων των γαγγλίων των οπίσθιων ριζών των νωτιαίων νεύρων, αισθητηρίων γαγγλίων των κρανιακών νεύρων, των γαγγλίων του αυτόνομου ΝΣ και των χρωμιόφιλων κυττάρων του μυελού των επινεφριδίων. Τα σώματα των νευρώνων εντός του ΚΝΣ προέρχονται από το νευρικό σωλήνα, ενώ εκείνων εκτός, στο ΠΝΣ, από τη νευρική ακρολοφία. Οι νευράξονες και οι δενδρίτες εκφύονται από τα σώματα των νευρώνων και διανύουν μεγάλες αποστάσεις. Τα στηρικτικά δορυφόρα κύτταρα περιβάλλουν τα σώματα των νευρώνων στο ΠΝΣ, ενώ γύρω από περιφερικές αποφύσεις των νευρώνων ή των νευρικών ιών είναι κύτταρα του Schwann. Από τον αυλό του νευρικού σωλήνα προέρχονται οι κοιλίες του εγκεφάλου και ο κεντρικός σωλήνας του νωτιαίου μυελού, πλήρη εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Τα περιβλήματα του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού, οι γνωστές μήνιγγες, αναπτύσσονται αργότερα και αποτελούνται από τρεις ευδιάκριτες στοιβάδες, την εξωτερική σκληρά μήνιγγα, την αραχνοειδή και την εσωτερική χοριοειδή μήνιγγα [6] (Εικόνα 6).



**Εικόνα 6 Εμβρυολογική ανάπτυξη ΚΝΣ και ΠΝΣ**

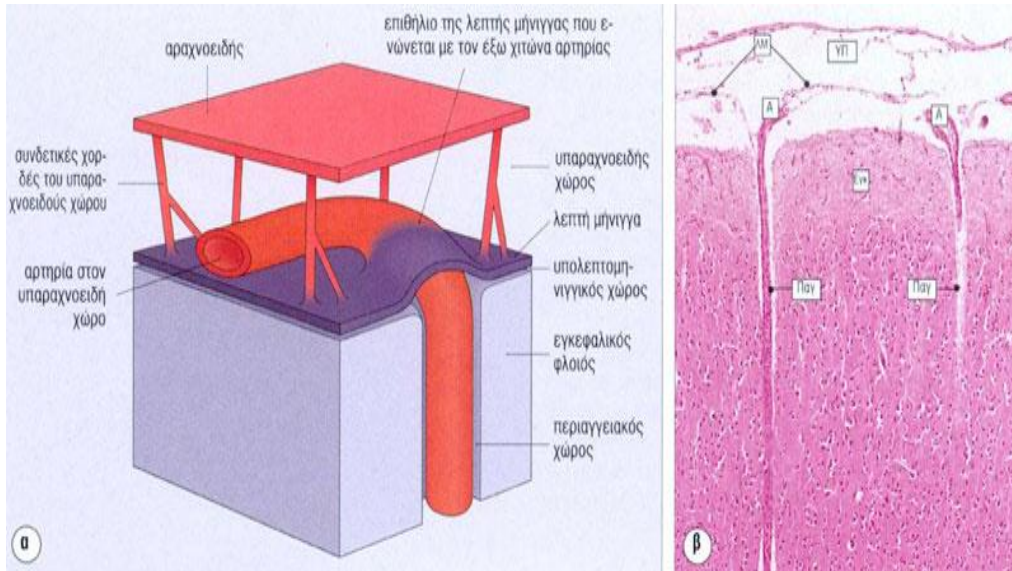
## Ανατομία του εγκεφάλου

Ο εγκεφαλος βρίσκεται εντός της κρανιακής κοιλότητας. Έχει βάρος 1300–1400 γραμμάρια στον άνδρα και 1200–1300 γραμμάρια στη γυναίκα [7]. Αιματώνεται από μεγάλες αρτηρίες που σχηματίζουν αναστομωτικά πλέγματα στη βάση του κρανίου. Από εκεί αρτηριακοί κλάδοι εισέρχονται στον υπαραχνοειδή χώρο και στη συνέχεια στρέφονται και εισέρχονται στην εγκεφαλική ουσία σχηματίζοντας διατιτραίνοντα αγγεία. Αυτά διαπερνούν τη χοριοειδή μήνιγγα που αναδιπλώνεται και ενώνεται με τον έξω χιτώνα των αγγείων. Γύρω από τα μεγάλα διατιτραίνοντα αγγεία υπάρχει ένας περιαγγειακός χώρος που ονομάζεται χώρος των Virchow & Robin και διαχωρίζεται από τον υπαραχνοειδή με τις αναδιπλώσεις που προαναφέρθηκαν της χοριοειδούς μήνιγγας. Στο σημείο της διακλάδωσης σε αιμοφόρα αγγεία, το αγγειακό τοίχωμα και η αφοριστική γλοία αποτελούν μια ενιαία μεμβράνη [1,7-9].

Τα αιμοφόρα τριχοειδή αγγεία του Κ.Ν.Σ. αποτελούνται από μια στιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων που εφάπτεται σε βασική μεμβράνη. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα στα εγκεφαλικά τριχοειδή συνδέονται στενά μεταξύ τους με αποφρακτικές συνάψεις και δεν είναι θυριδωτά, με εξαίρεση τα αιμοφόρα τριχοειδή του χοριοειδούς πλέγματος



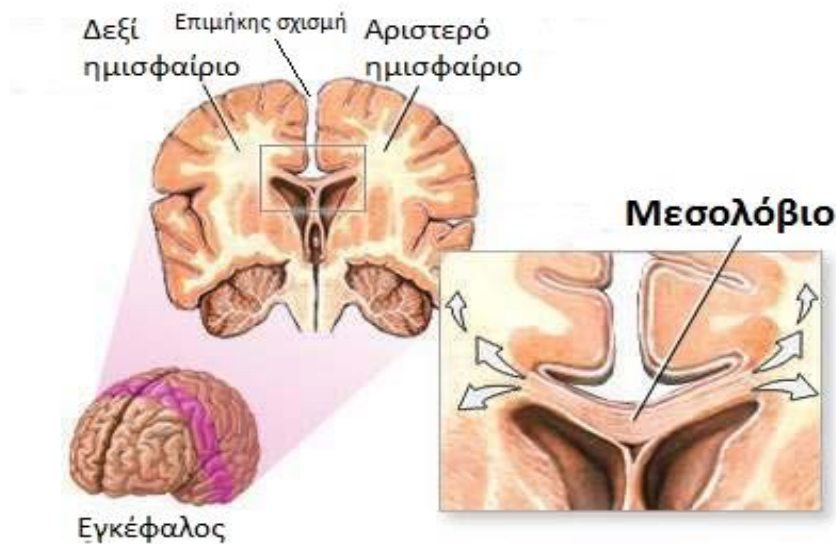
(Εικόνα 7). Συνεπώς, ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός προσφέρει σταθερό βιοχημικό και μεταβολικό περιβάλλον στους νευρώνες, προστασία στο Κ.Ν.Σ. από ενδογενείς και εξωγενείς τοξικούς και λοιμώδεις παράγοντες και τέλος απομόνωση των νευρώνων από κυκλοφορούντες νευροδιαβιβαστές και χημικές ουσίες [1,2,7-9].



**Εικόνα 7 α)** Οι αρτηρίες που πορεύονται στον υπαραραχοειδή χώρο εισχωρούν δια της λεπτής μήνιγγας, η οποία ανακάμπτει και ενώνεται με τον έξω χιτώνα της αρτηρίας, απομονώνοντας έτσι τον περιαγγειακό (χώρος Virchow & Robin) από τον υπαραραχοειδή χώρο. Ο περιαγγειακός χώρος συνέχεται με ένα δυναμικό υπολεπτομηνιγγικό χώρο

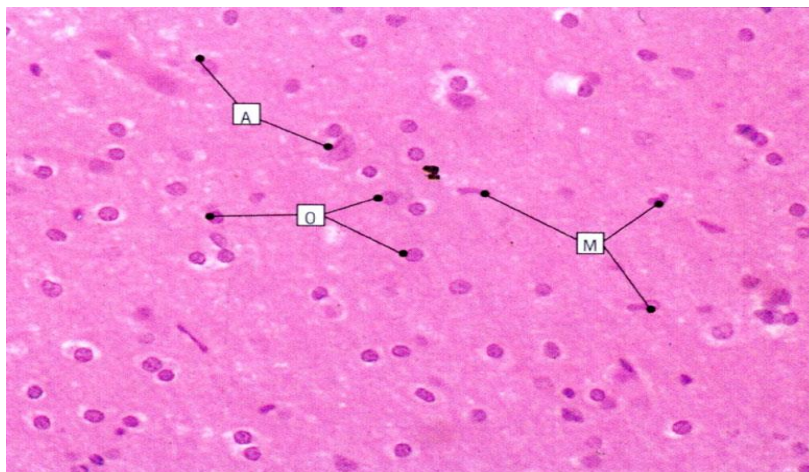
**Εικόνα 7 β)** Αγγεία (Α) του υπαραραχοειδή χώρου (ΥΠ) εισχωρούν στην επιφάνεια του εγκεφάλου (Εγκ). Η λεπτή μήνιγγα (ΑΜ) αναδιπλώνεται πάνω στο αγγειακό τοίχωμα και διαχωρίζει τον υπαραραχοειδή από τον περιαγγειακό χώρο (Παγ) (χρώση Α – Η)

Το κύριο τμήμα του εγκεφάλου αποτελείται από δύο εγκεφαλικά ημισφαίρια, τα οποία διαχωρίζονται ατελώς από την επιμήκη σχισμή του εγκεφάλου, με έναν εξωτερικό φλοιό φαιάς ουσίας και μία κεντρική περιοχή λευκής ουσίας. Η φαιά ουσία αποτελείται από συναθροίσεις κυτταρικών σωμάτων νευρώνων, δενδρίτες, αμύελα τμήματα νευραξόνων καθώς και νευρογλοιακά κύτταρα (Εικόνα 8). Η απουσία μυελίνης κάνει αυτές τις περιοχές να φαίνονται φαιές. Η λευκή ουσία αποτελείται κατεξοχήν από εμμύελες νευρικές ίνες και νευρογλοία, το λευκό χρώμα της οφείλεται στην άφθονη μυελίνη που περιβάλλει τους νευράξονες. Οι άξονες οι δενδρίτες και οι νευρογλοιακές αποφυάδες σχηματίζουν ένα πολύπλοκο πλέγμα νευρικού ιστού που ονομάζεται νευροπίλημα. Σε ορισμένες περιοχές, οι συναθροίσεις κυτταρικών σωμάτων νευρώνων στη λευκή ουσία ονομάζονται πυρήνες, ενώ οι αντίστοιχες δομές του ΠΝΣ αποκαλούνται γάγγλια [5,7-9].

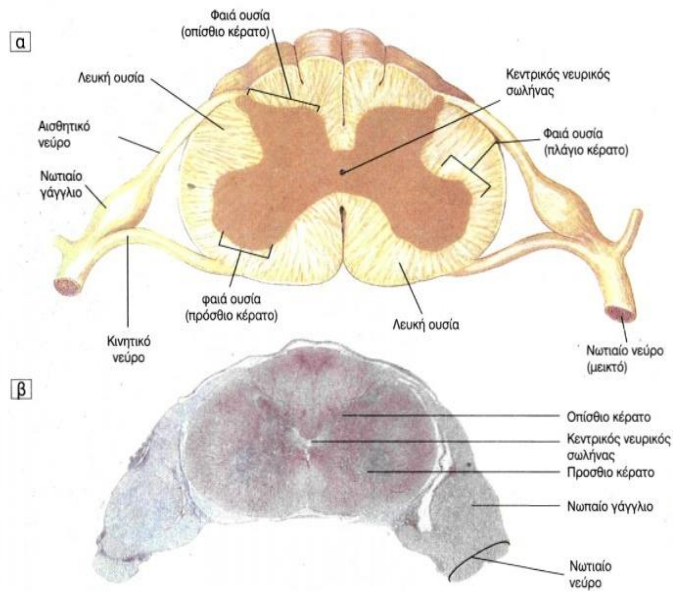


Εικόνα 8 Εγκάρσια διατομή εγκεφάλου εξωτερικά φαιά ουσία και εσωτερικά λευκή ουσία με πυρήνες

Στον εγκέφαλο η φαιά ουσία εντοπίζεται στην περιφέρεια (φλοιός) εγκεφάλου και της παρεγκεφαλίδας, ενώ η λευκή ουσία βρίσκεται υπό τον φλοιό και περιβάλλει τους πυρήνες (Εικόνα 9). Το αντίστροφο ισχύει για τον νωτιαίο μυελό η λευκή ουσία εντοπίζεται στην περιφέρεια, ενώ η φαιά ουσία βρίσκεται εσωτερικά (Εικόνα 10). Ο Νευρικός Ιστός στο ΚΝΣ αποτελείται από τη φαιά και τη λευκή ουσία χωρίς την παρεμβολή στοιχείων του συνδετικού ιστού, ως εκ τούτου, το ΚΝΣ έχει τη σύσταση ημιστερεάς πηκτής.[1-3,7-9]]



Εικόνα 9 Λευκή ουσία εγκεφάλου, χρώση A-H. Οι πυρήνες των νευρογλοιακών κυττάρων είναι εμφανείς, αλλά δεν αναγνωρίζεται το κυτταρόπλασμά τους που συγχωνεύεται με το νευροπίλημα. Τα αστροκύτταρα (A) διαθέτουν ωσειδή ή ελαφρά λοβωτό πυρήνα με αραιή χρωματίνη. Τα ολιγοδενδροκύτταρα (O) είναι άφθονα και έχουν στρογγυλούς πυρήνες που περιβάλλονται από διαυγή άλω. Οι πυρήνες των μικρογλοιακών κυττάρων (M) έχουν ραβδοειδές σχήμα.

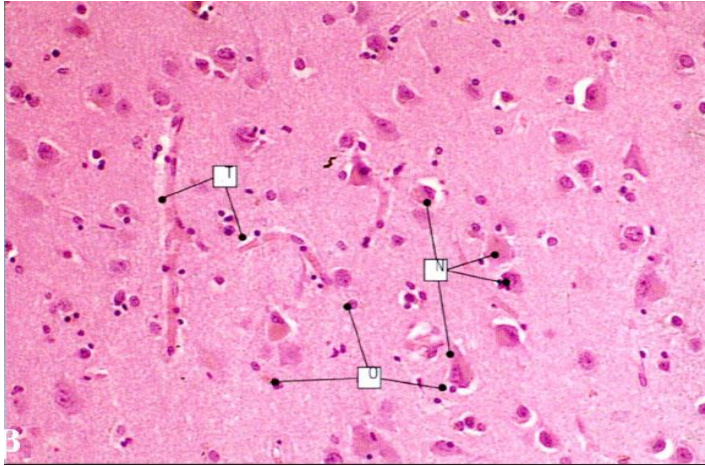


**Εικόνα 10** Εγκάρσια διατομή νωτιαίου μυελού. Εξωτερικά η λευκή ουσία εσωτερικά η φαϊά ουσία σε σχήμα Η

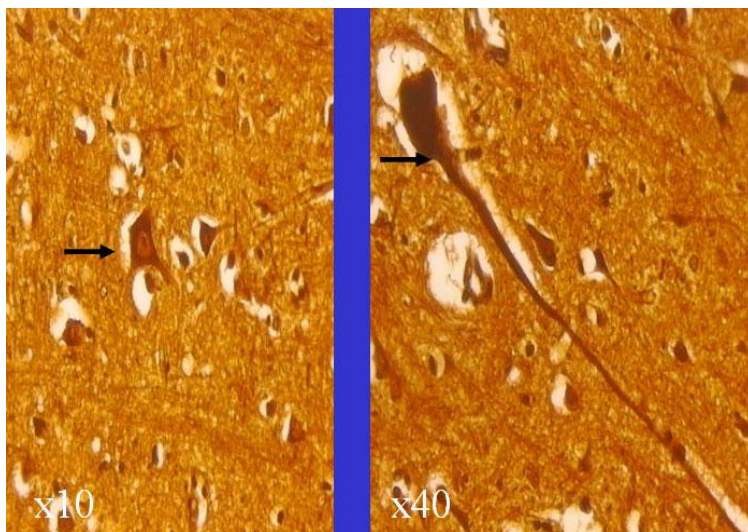
Ο εγκεφαλικός φλοιός πάχους 1,5-4,5 mm και με περισσότερους από 15 δισεκατομμύρια νευρώνες αποτελεί το 40% του βάρους του ανθρώπινου εγκεφάλου (Εικόνες 11, 12). Παρά την ποικιλομορφία του, ο φλοιός τυπικά αποτελείται από έξι όχι καλά προκαθορισμένες στιβάδες οι οποίες διαφέρουν στην πυκνότητα και τη μορφολογία των νευρώνων οι έξι στιβάδες διακρίνονται σαφώς από τον 6ο κιάλας μήνας της εμβρυϊκής ζωής και αποτελούν το 90% περίπου της φλοιϊκής επιφάνειας [1-5]. Η πλέον επιπολής στιβάδα βρίσκεται αμέσως υπό τη χοριοειδή μήνιγγα, η έκτη, η βαθύτερη στιβάδα του φλοιού βρίσκεται σε επαφή με τη λευκή ουσία του εγκεφάλου. Αν και υπάρχουν πολλοί τύποι φλοιϊκών νευρώνων, τα πυραμιδικά και τα αστεροειδή κύτταρα είναι τα περισσότερα. Οι νευρικές ίνες προσανατολίζονται κατ'εφαπτόμενη και ακτινοειδώς, δημιουργούν σύνθετα ενδοφλοιϊκά κυκλώματα, και μεταδίδουν ώσεις σε πολλαπλές συναπτικές θέσεις. Πολλοί νευρώνες συνδέονται με άλλους νευρώνες του φλοιού ή προεκτείνονται σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού [1-5].

Οι έξι στρώματα του εγκεφαλικού φλοιού είναι η μοριώδης στιβάδα, με οριζόντια κύτταρα και νευρογλοία, η έξω κοκκώδης στιβάδα περιέχει κυρίως κοκκώδη (αστεροειδή) κύτταρα και νευρογλοία, η έξω πυραμοειδής στιβάδα με υπερμεγέθη πυραμοειδή κύτταρα και νευρογλοία, η έσω κοκκώδης στιβάδα με μικρά κοκκώδη (αστεροειδή) κύτταρα και

νευρογλοία, η έσω πυραμοειδής στιβάδα με τα μεγαλύτερα πυραμοειδή κύτταρα και νευρογλοία και η στιβάδα των πολύμορφων κυττάρων με ποικίλου σχήματος κύτταρα (κύτταρα Martinotti) και νευρογλοία.[1-5]



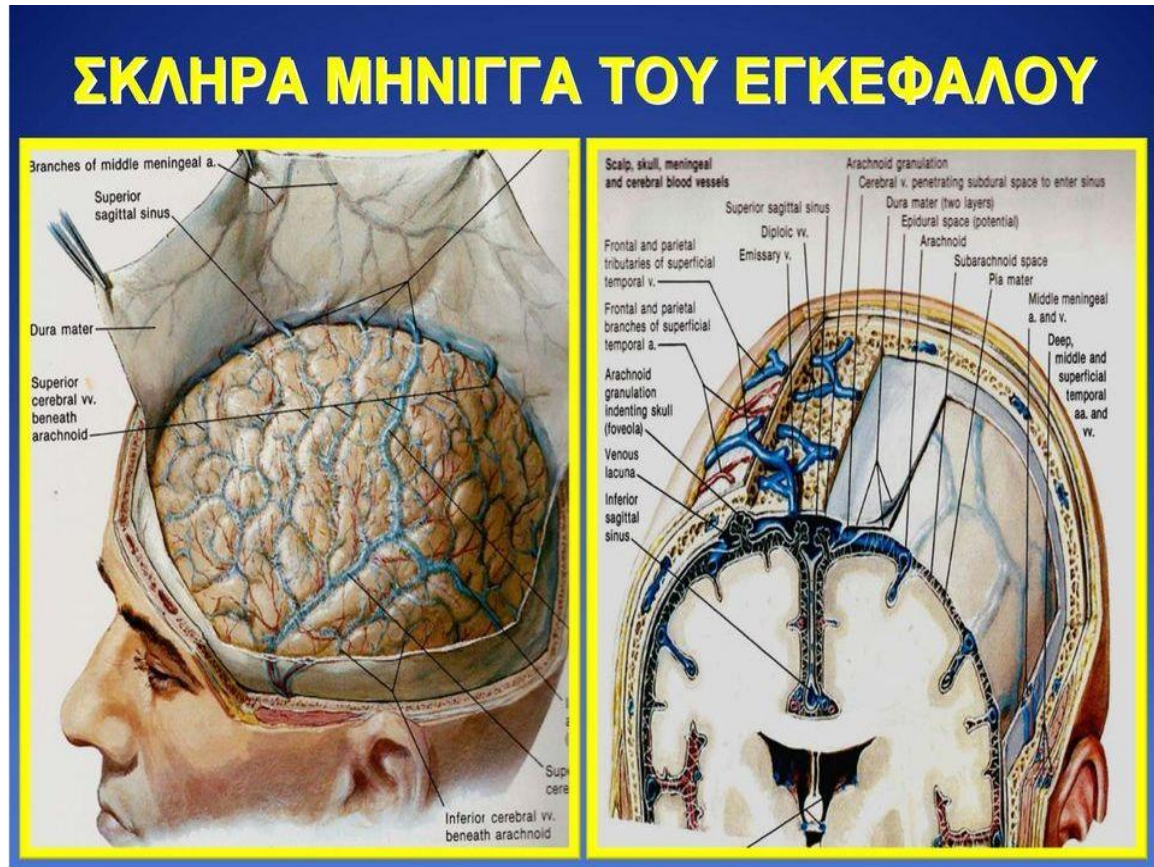
**Εικόνα 11** Εγκεφαλικός φλοιός. Διακρίνονται με τριγωνικό σώμα (N) οι νευρώνες οι οποίοι ποικίλουν σε μέγεθος και σχήμα ανάλογα με τη λειτουργία τους, που είναι ειδική για τα διαφορετικά επίπεδα του φλοιού. Τα τριχοειδή αγγεία (T) είναι άφθονα



**Εικόνα 12** Εγκεφαλικός φλοιός (χρώση αργύρου). Διακρίνονται πολυάριθμοι νευρώνες (βέλη).

Μετά την απομάκρυνση του θόλου του κρανίου και της σκληρής μήνιγγας αποκαλύπτονται οι έλικες και οι αύλακες του εγκεφαλικού φλοιού, ορατές μέσα από τις λεπτότατες στοιβάδες της αραχνοειδούς και χοριοειδούς μήνιγγας (Εικόνα 13). Η

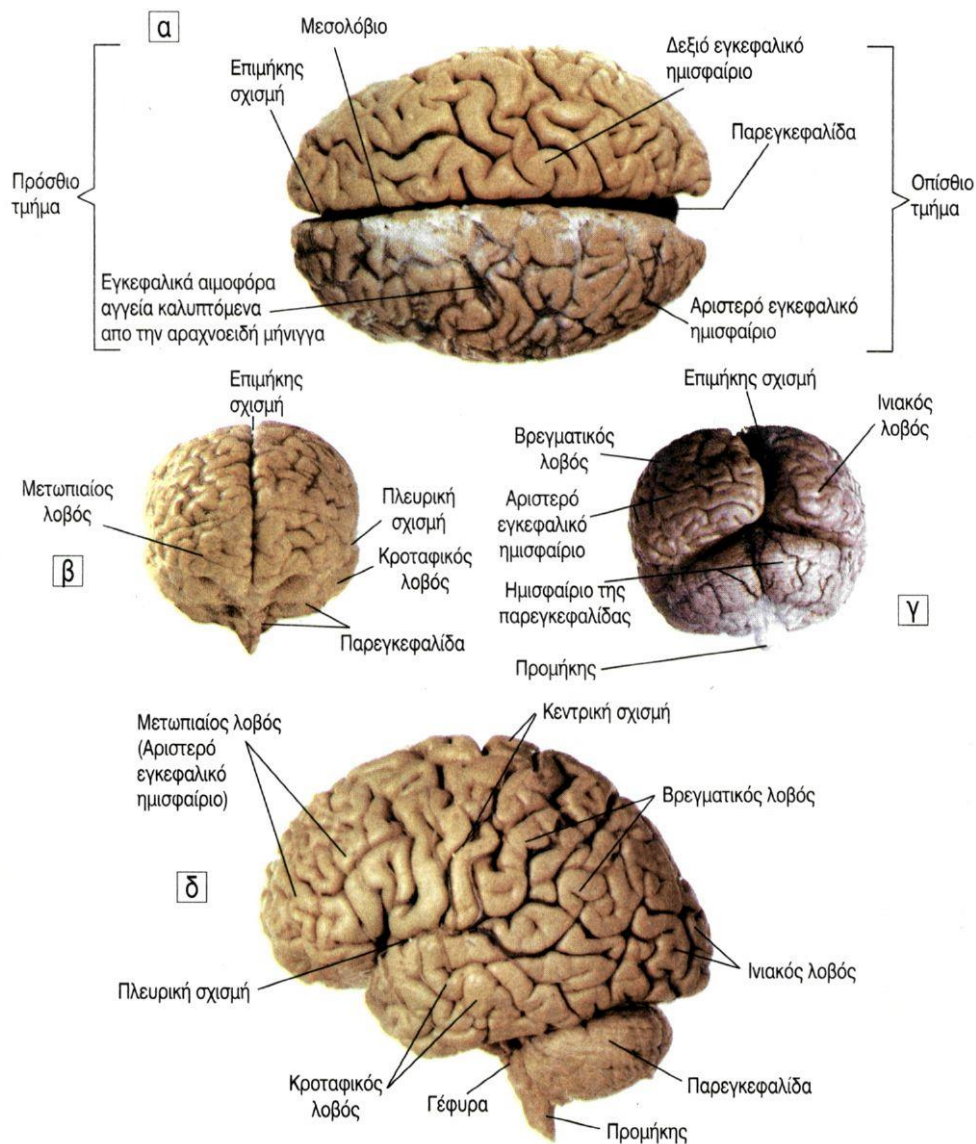
περίπλοκη πτύχωση της επιφάνειας των εγκεφαλικών ημισφαιρίων αυξάνει σε μεγάλο βαθμό την επιφάνεια του εγκεφάλου. Περισσότερο από το 60% της ολικής φλοιικής επιφάνειας οφείλεται στις πολυάριθμες αύλακες και σχισμές τους [7-9].



**Εικόνα 13 Έλικες και οι αύλακες του εγκεφαλικού φλοιού, και ανατομική δομή των τριών μηνίγγων, από την έσω επιφάνεια του κρανίου προς τα έξω**

Οι αύλακες διακρίνονται σε ολικές, που είναι βαθιές και αφορούν όλο το πάχος του ημισφαιρίου και σε φλοιώδεις, που περιορίζονται μόνο στο φλοιό των ημισφαιρίων. Οι ολικές αύλακες λέγονται και σχισμές. Έλικα είναι το τμήμα του εγκεφαλικού φλοιού, που βρίσκεται μεταξύ δύο αυλάκων ή σχισμών. Το μεγαλύτερο μέρος του φλοιού της έλικας δεν είναι ορατό στην επιφάνεια του εγκεφάλου [7-9].

Υπάρχουν τέσσερις κύριοι λοβοί των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, ο μετωπιαίος, ο βρεγματικός, ο κροταφικός και ο ινιακός και ένας πέμπτος ο κεντρικός ή Νήσος του Reil (Εικόνα 14) [7-9].



**Εικόνα 14** Μορφολογική οργάνωση του εγκεφάλου, εμφανείς οι αύλακες, οι έλικες και οι λοβοί

Οι μετωπιαίοι λοβοί είναι οι μεγαλύτεροι από όλους τους λοβούς του εγκεφάλου και σχηματίζουν τις πρόσθιες μοίρες των εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Βρίσκονται μπροστά από τις κεντρικές αύλακες και πάνω από τις πλάγιες σχισμές. Οι έξω και άνω επιφάνειές τους εκτείνονται προς τα πίσω ως τη στεφανιαία ραφή του κρανίου. Οι κάτω (βασικές) επιφάνειες των μετωπιαίων λοβών επικάθονται στις κογχικές μοίρες του μετωπιαίου οστού στον πρόσθιο κρανιακό βόθρο [7-9].

Οι βρεγματικοί λοβοί έρχονται σε σχέση με τις ενδοκράνιες επιφάνειες των οπίσθιων και των άνω μοιρών των βρεγματικών οστών. Κάθε λοβός αφορίζεται προς τα εμπρός από την κεντρική αύλακα και προς τα πίσω από την άνω μοίρα της γραμμής που ενώνει τη

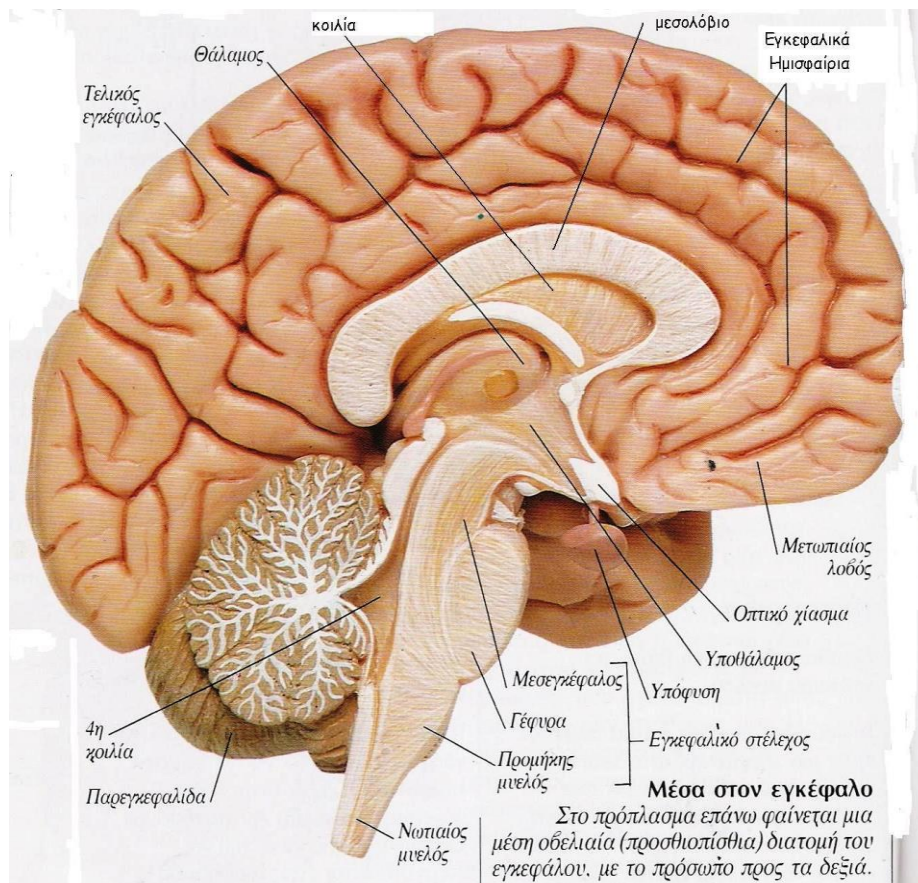
βρεγματοϊνιακή σχισμή και την προϊνιακή εντομή. Το κάτω όριο κάθε λοβού αντιστοιχεί στη νοητή γραμμή που εκτείνεται από τον οπίσθιο κλάδο της πλάγιας σχισμής ως το κάτω άκρο του οπίσθιου ορίου του λοβού [7-9].

Οι κροταφικοί λοβοί βρίσκονται κάτω από τις πλάγιες σχισμές. Τα κυρτά πρόσθια όριά τους ονομάζονται κροταφικοί πόλοι και προσαρμόζονται μέσα στις πρόσθιες και έξω μοίρες του μέσου κρανιακού βόθρου. Οι οπίσθιες μοίρες των κροταφικών λοβών βρίσκονται αντίστοιχα προς το μέσο τριτημόριο της κάτω μοίρας του βρεγματικού οστού [7-9].

Οι ινιακοί λοβοί είναι σχετικά μικροί σε μέγεθος και βρίσκονται πίσω από τις βρεγματοϊνιακές σχισμές. Έρχονται σε σχέση με το σκηνίδιο της παρεγκεφαλίδας, πάνω από τον οπίσθιο κρανιακό βόθρο. Παρά το μικρό τους μέγεθος, οι λοβοί αυτοί είναι πολύ σημαντικοί, επειδή περιέχουν το κέντρο της όρασης [7-9].

## **Εγκεφαλικά ημισφαίρια**

Τα εγκεφαλικά ημισφαίρια, δεξιό και αριστερό, σχηματίζουν το μεγαλύτερο μέρος του εγκεφάλου. Καταλαμβάνουν τον πρόσθιο και μέσο κρανιακό βόθρο και εκτείνονται προς τα πίσω πάνω το σκηνίδιο της παρεγκεφαλίδας και την παρεγκεφαλίδα ως το έσω ινιακό όγκωμα. Περιλαμβάνουν τον εγκεφαλικό φλοιό, τους πυρήνες, τους συνδέσμους και τις πλάγιες κοιλίες. Η κοιλότητα κάθε εγκεφαλικού ημισφαιρίου, που είναι γνωστή ως πλάγια κοιλία, είναι τμήμα του συστήματος των κοιλιών του εγκεφάλου. Τα εγκεφαλικά ημισφαίρια χωρίζονται μεταξύ τους στη μέση γραμμή από το δρέπανο του εγκεφάλου (κατάδυση της σκληράς μήνιγγας) και συνδέονται μεταξύ τους με συνδέσμους (Εικόνα 15). Στο βάθος της επιμήκης σχισμής, ο μεγαλύτερος σύνδεσμος, το μεσολόβιο συνδέει μεταξύ τους εγκαρσίως τα εκατέρωθεν ημισφαίρια. Σε κάθε ημισφαίριο διακρίνουμε τρεις επιφάνειες: την έσω, την έξω και την κάτω, τρία χείλη, τα άνω, τα έξω και τα έσω, και επιπλέον τρεις πόλους: τον μετωπιαίο, τον ινιακό και τον κροταφικό. [1,5,7-9].



**Εικόνα 15 Έσω άποψη του δεξιού ημισφαιρίου του εγκεφάλου μετά από μέση οβελιαία διατομή**

### **Ο Διάμεσος Εγκέφαλος**

Το μέρος αυτού του εγκεφάλου αποτελείται από τον θάλαμο, τον υποθάλαμο, τον επιθάλαμο και την υποθαλάμια χώρα.. Περιβάλλει την τρίτη κοιλία και σχηματίζει την κεντρική μοίρα του εγκεφάλου με εκατέρωθεν συμμετρικά δεξιό και αριστερό ήμισυ. Περιβάλλεται από τα εγκεφαλικά ημισφαίρια. Οι δύο οπτικοί θάλαμοι απαρτίζουν τα τέσσερα πέμπτα του διάμεσου εγκεφάλου. Η κοιλότητα του διάμεσου εγκεφάλου ονομάζεται τρίτη κοιλία και βρίσκεται μεταξύ του δεξιού και αριστερού οπτικού θαλάμου [1-5, 7-9].

### **Ο Μέσος Εγκέφαλος**

Είναι το πιο μικρό μέρος του εγκεφάλου. Αποτελεί το άνω άκρο του εγκεφαλικού στελέχους. Εντοπίζεται στη συμβολή του μέσου και με τον οπίσθιο κρανιακό βόθρο και προσαρμόζεται μερικώς στο ένα και μερικώς στον άλλο. Η κοιλότητα του μέσου



εγκεφάλου αντιπροσωπεύεται από στενό πόρο, τον υδραγωγό του εγκεφάλου, που προωθεί το εγκεφαλονωτιαίο υγρό από τις πλάγιες και την τρίτη κοιλία στην τέταρτη κοιλία. Είναι πολύ ευάλωτος σε τραυματική κάκωση [1,5,7-9]

## **Η Γέφυρα**

Η γέφυρα βρίσκεται στην πρόσθια μοίρα του οπίσθιου κρανιακού βόθρου, πίσω από το άνω τμήμα του αποκλίματος (επικληνής οστική επιφάνεια ινιακού) και την οπίσθια επιφάνεια της ράχης του εφιπίου. Η επιφάνειά της μοιάζει με πλατιά γέφυρα εγκάρσιων δεσμίδων νευρικών ινών. Οι γεφυρικές ίνες συνδέουν μεταξύ τους τα εγκεφαλικά ημισφαίρια. Η κοιλότητα της γέφυρας σχηματίζει το άνω ημιμόριο της τέταρτης κοιλίας. Περικλείει αρκετούς σημαντικούς πυρήνες εγκεφαλικών νεύρων [1,5,7-9].

## **Ο Προμήκης Μυελός**

Ο προμήκης μυελός είναι το ουραίο μέρος του εγκεφαλικού στελέχους, που αποτελείται από το μέσο εγκέφαλο, τη γέφυρα και τον προμήκη μυελό. Βρίσκεται στον οπίσθιο κρανιακό βόθρο, με την πρόσθια επιφάνειά του αντίστοιχα προς το απόκλιμα. Ο προμήκης μυελός μεταπίπτει στο νωτιαίο μυελό στο επίπεδο του ινιακού τμήματος, αλλά η μετάβασή του γίνεται σταδιακά. Τα πιο εμφανή χαρακτηριστικά της πρόσθιας επιφάνειάς του είναι οι επιμήκεις πυραμίδες, που περιέχουν τις ίνες της φλοιονωτιαίας δεσμίδας (πυραμιδική οδός) από τον εγκεφαλικό φλοιό. Ο προμήκης μυελός περιέχει το αναπνευστικό και καρδιαγγειακό κέντρο. Η κοιλότητα του προμήκους σχηματίζει το κάτω ημιμόριο της τέταρτης κοιλίας [1,3,7-9]. Ο προμήκης μυελός, όχι μόνον περιέχει τους πυρήνες πολλών εγκεφαλικών νεύρων, από τα οποία εξαρτώνται ζωτικές λειτουργίες, αλλά αποτελεί και τον αγωγό για τη διέλευση όλων των ανιουσών και κατιουσών οδών, που συνδέουν τον νωτιαίο μυελό με τα ανώτερα κέντρα του νευρικού συστήματος [1, 5, 9].

## **Η Παρεγκεφαλίδα**

Η παρεγκεφαλίδα βρίσκεται πάνω και πίσω από την οπίσθια επιφάνεια της γέφυρας και του προμήκους μυελού και εκτείνεται προς τα πλάγια κάτω από το σκηνίδιο της. Καταλαμβάνει το μεγαλύτερο μέρος του οπίσθιου κρανιακού βόθρου. Η παρεγκεφαλίδα

αποτελείται από τρεις κύριες μοίρες, η μέση μοίρα λέγεται σκώληκας και τα δύο πλάγια ονομάζονται ημισφαίρια της παρεγκεφαλίδας. Τα ημισφαίρια αυτά εντοπίζονται πίσω από τις λιθοειδείς μοίρες των κροταφικών οστών και φιλοξενούνται στις κοιλάνσεις του οπίσθιου κρανιακού βόθρου, που ονομάζονται παρεγκεφαλιτικοί βόθροι. [7-9]

Η παρεγκεφαλίδα αποτελεί ένα αμφοτερόπλευρα συμμετρικό τμήμα του εγκεφάλου με εκτεταμένη πτυχωτή επιφάνεια που εμφανίζει λεπτές εγκάρσιες πτυχές γνωστές ως έλικες, οι οποίες μοιάζουν με φύλλα δένδρου. Αποτελείται από μια επιφανειακή στιβάδα φλοιού φαιάς ουσίας και ένα μυελώδες κέντρο λευκής ουσίας με εν τω βάθει πυρήνες [1,2]. Ο παρεγκεφαλιδικός φλοιός αποτελεί τα τρία-τέταρτα του μεγέθους του εγκεφαλικού φλοιού και περιλαμβάνει συνήθως περισσότερους νευρώνες από αυτόν. Ο παρεγκεφαλιδικός φλοιός παρουσιάζει αξιόλογη ενιαία τρίστιβη οργάνωση, μία εξωτερική μοριώδη στοιβάδα, μία εσωτερική στιβάδα κοκκωδών κυττάρων και μία μεσαία σε μία σειρά στιβάδα μεγάλων νευρώνων γνωστών ως κύτταρα Purkinje. Η μοριώδης στοιβάδα είναι μία ανοιχτόχρωμη ζώνη με σχετικά λίγα σώματα νευρώνων. Περιέχει ένα δίκτυο έντονα διακλαδιζόμενων δενδριτών των κυττάρων Purkinje και αντιπροσωπεύει κυρίως ένα συναπτικό πεδίο [1-3].

Στην παρεγκεφαλίδα, εδράζονται οι κινητικές λειτουργίες που ρυθμίζουν τη στάση του σώματος, τον μυϊκό τόνο και το συντονισμό των μυών. Η παρεγκεφαλίδα σχηματίζει νευρωνικές συνδέσεις με το νωτιαίο μυελό, τα εγκεφαλικά ημισφαίρια και το εγκεφαλικό στέλεχος [1-3].

Το σκηνίδιο της παρεγκεφαλίδας, βρίσκεται μεταξύ της παρεγκεφαλίδας και των ινιακών λοβών και περιβάλλει το μέσο εγκέφαλο. Ο μέσος εγκέφαλος συνδέει τα εγκεφαλικά ημισφαίρια με τη γέφυρα και τον προμήκη και διέρχεται από το μεγάλο άνοιγμα του σκηνιδίου, τη σχισμή του σκηνιδίου. Χωρίζει την κρανιακή κοιλότητα σε υπερσκηνίδιο διαμέρισμα (όπου περιέχεται ο πρόσθιος και μέσος κρανιακός βόθρος) και σε υποσκηνίδιο διαμέρισμα (όπου περιέχεται ο οπίσθιος κρανιακός βόθρος). Το τμήμα του εγκεφάλου, γνωστό ως άγκιστρο, που προβάλλει από τη σχισμή του σκηνιδίου είναι ένα τμήμα της υποκάμειας έλικας του κροταφικού λοβού. Ο εγκολεασμός του αγκίστρου προκαλεί πίεση της πυραμιδικής οδού (φλοιονωτιαίας) στην περιοχή του μέσου εγκεφάλου [1-3].

Η υπόφυση είναι ο σημαντικότερος ενδοκρινής αδένας του οργανισμού διότι ρυθμίζει τη δράση όλων των άλλων περιφερειακών αδένων (Εικόνα 15). Η δράση της ρυθμίζεται από τον υποθάλαμο (σύνδεση νευρικού – ενδοκρινικού συστήματος). Βρίσκεται μέσα στο

τουρκικό εφίππιο ή υποφυσιακό βόθρο στη βάση του εγκεφάλου. Περιβάλλεται από το σφηνοειδές οστό, έχει σχήμα ωοειδές και είναι αμφοτερόπλευρα συμμετρικό όργανο το οποίο έχει διαστάσεις 13mm περίπου διαγωνίως, προσθιοπισθίως 9mm και καθέτως 6mm. Ο πρόσθιος λοβός είναι μεγαλύτερος από τον οπίσθιο και βασικά καταλαμβάνει το 80% του οργάνου [1-5].

Στη γέννηση το βάρος της υπόφυσης κατά μέσο όρο είναι 0,1g. Το μέσο βάρος της είναι 0,6 g και γενικά ποικίλει στα διάφορα άτομα στην ενήλικη ζωή από 0,4 έως 0,8 g. Σε γυναίκες, για παράδειγμα, που έχουν κάνει πολλές εγκυμοσύνες και τοκετούς η υπόφυση έχει λίγο αυξημένες διαστάσεις και βάρος, χαρακτηριστικό της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας, σε αντίθεση με γυναίκες στις οποίες δεν έγινε ποτέ εγκυμοσύνη ή ακόμα και από τους άντρες. Ενώ μια ελάττωση βάρους στον αδένα είναι εμφανής κατά την μεγάλη ηλικία. [1-5]

## Συγγενείς Ανωμαλίες

Οι συγγενείς ανωμαλίες του νευρικού συστήματος, οι οποίες είναι συνήθεις (περίπου 3 ανά 1.000 γεννήσεις), περιλαμβάνουν τρεις βασικές κατηγορίες:

- Δομικές ανωμαλίες εξαιτίας ανώμαλης οργανογένεσης (ελλείψεις του νευρικού σωλήνα οφειλόμενες στην ανώμαλη ανάπτυξή του).
- Διαταραχές της οργάνωσης των κυττάρων του νευρικού συστήματος οι οποίες προκαλούν διανοητική καθυστέρηση (επίδραση υψηλών δόσεων ακτινοβολίας ή περιπτώσεις σοβαρού υποσιτισμού).
- Διαταραχές του μεταβολισμού, συχνά κληρονομικές και μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή διανοητική καθυστέρηση λόγω συσσώρευσης τοξικών ουσιών (φαινυλκετονουρία) ή σε ανεπάρκεια απαραίτητων ουσιών (συγγενής υποθυρεοειδισμός).

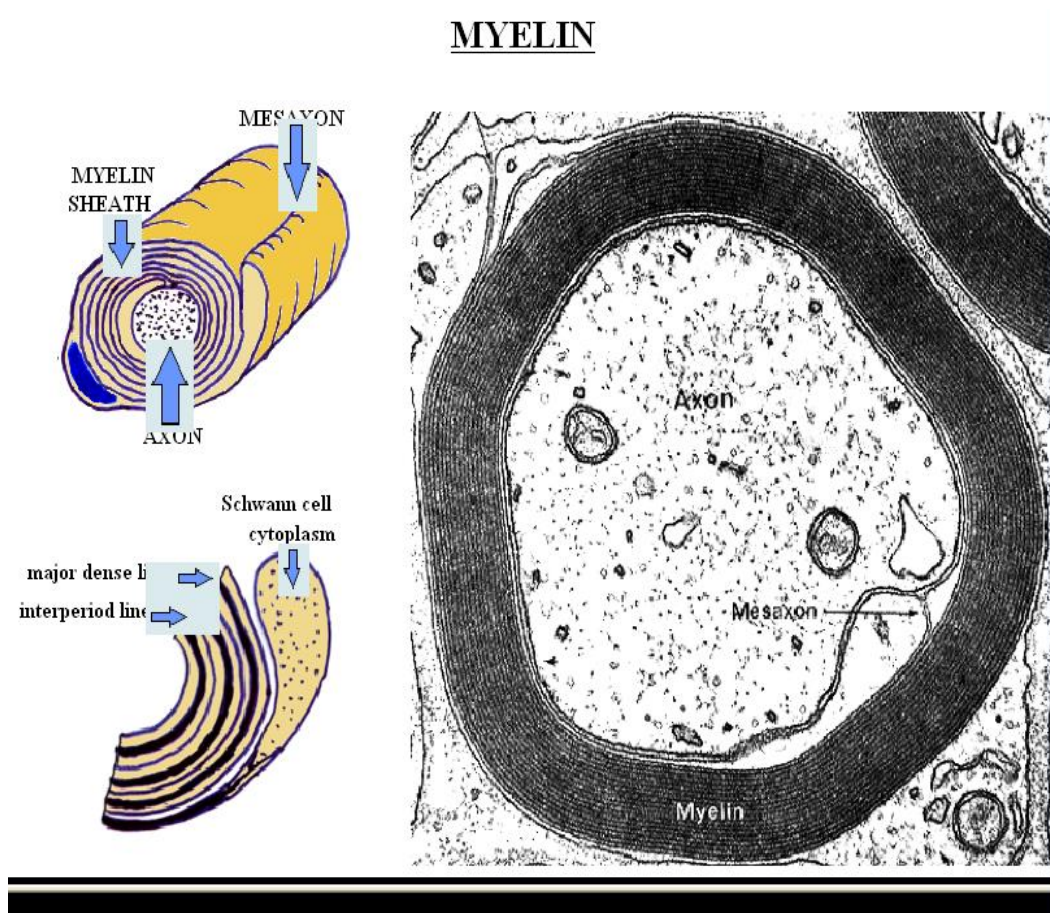
Οι διαμαρτίες της σύγκλεισης του νευρικού σωλήνα αποτελούν τις πιο συχνές ανωμαλίες (π.χ. μηνιγγομυελοκήλη). Οι ανωμαλίες μπορεί να περιορίζονται στο νευρικό σύστημα ή και να περιλαμβάνουν τους υποκείμενους ιστούς (οστά, μύες, και συνδετικό ιστό). Οι αδρές συγγενείς ανωμαλίες του νευρικού συστήματος (π.χ. μεροανεγκεφαλία) είναι ασυμβίβαστες με τη ζωή [6,10].

Άλλες σοβαρές διαμαρτίες (π.χ. δισχιδής ράχη συνοδευόμενη από μηνιγγομυελοκήλη) συχνά προκαλούν λειτουργικές αναπηρίες (μυϊκή παράλυση των κάτω άκρων) [6,10].

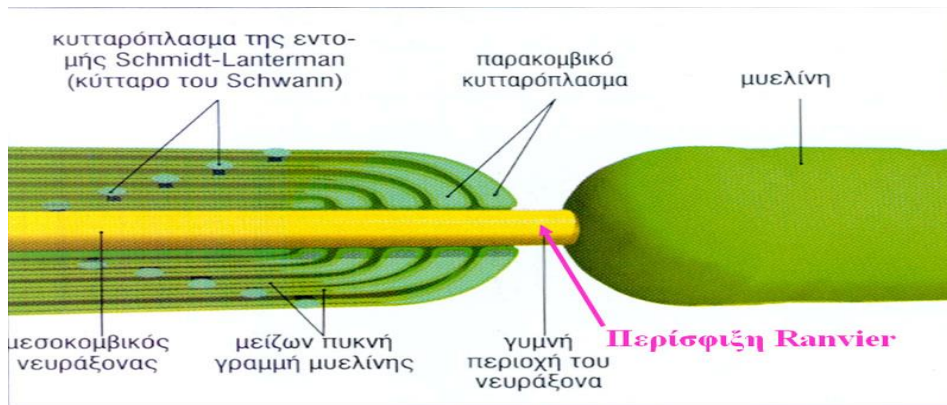


τακτά διαστήματα κατά μήκος του άξονα του νευρικού κυττάρου. Τα σημεία κατά τα οποία ο άξονας του νευρώνα (νευροάξονας) εμφανίζεται γυμνός ονομάζονται κόμβοι ή περισφιγγείς Ranvier (Εικόνα 18). Στους νευρώνες που φέρουν μυελίνη (εμύελες ίνες) η εκπόλωση λαμβάνει χώρα μόνο στις περισφιγγείς του Ranvier. Εκεί η πυκνότητα των διαύλων  $\text{Na}^+$  είναι πολύ μεγάλη. Άρα το ηλεκτρικό ρεύμα – ερέθισμα διαδίδεται με αναπηδήσεις από περισφιγγή σε περισφιγγή (από τον έναν κόμβο Ranvier στον επόμενο) και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα η ταχύτητα αγωγής να είναι περίπου 6 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τις αμύελες ίνες που δεν έχουν έλυτρα μυελίνης (Εικόνα 19) [11-14]

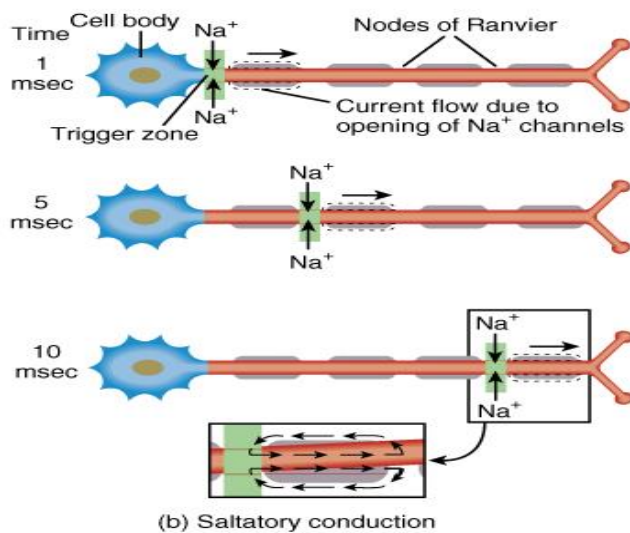
Η ταχύτητα αγωγής ενός δυναμικού δράσης διαμέσου ενός εμύελου νευράξονα σε μέτρα το δευτερόλεπτο είναι περίπου 6 φορές η διάμετρός του σε μικρόμετρα. Νόσοι όπως το σύνδρομο Guillen - Barré και η σκλήρυνση κατά πλάκας χαρακτηρίζονται από καταστροφή της μυελίνης στο ΚΝΣ με ανοσολογικούς μηχανισμούς με αποτέλεσμα την επιβράδυνση ή και την πλήρη αναστολή της αγωγής των 18 ερεθισμάτων. Οι βλάβες είναι παροδικές και ανατάξιμες στο Guillen Barre αλλά μόνιμες στη σκλήρυνση κατά πλάκας [11-14].



Εικόνα 17 Έλυτρο μυελίνης κυττάρου Schwann γύρω από τον νευράξονα ενός νευρώνα. Δεξιά φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο ελύτρου μυελίνης

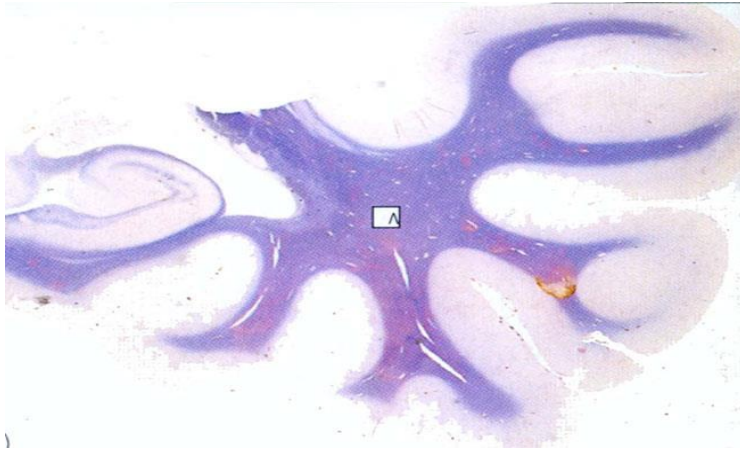


Εικόνα 18 Σχηματική παράσταση περίσφιξης κόμβου του Ranvier σε επιμήκη τομή στην οποία διακρίνονται και οι εντομές Schmidt-Lanterman (περιοχές όπου το κυτταρόπλασμα από τα κύτταρα του Schwann υπάρχει ανάμεσα στη στιβάδα μυελίνης, απέμειναν κατά τη διάρκεια περιτύλιξης του κυτταροπλάσματος γύρω από τον άξονα). Τα πέταλα του άκρου ενός τμήματος μυελίνης δημιουργούν χώρο, ώστε να σχηματιστεί μια σειρά παρακομβικών αναδιπλώσεων που περιέχουν κυτταρόπλασμα. Η γειτονική γυμνή περιοχή του νευράξονα, είναι ελαφρώς ευρύτερη από τη μεσοκομβική περιοχή του



Εικόνα 19 Αγωγή κατά άλματα (Saltatory conduction) απόπόλωση μόνο στις περισφιξεις Ranvier. Το μεταφερόμενο ρεύμα ιόντων ρέει διαμέσου του εξωκυττάριου υγρού από κόμβο σε κόμβο

Η μυελίνη είναι πλούσια σε λιπίδια (π.χ. γαλακτοκερεβροσίδιο) και προσκολλητικές πρωτεΐνες, γι' αυτό το λόγο αναδεικνύεται στο φωτομικροσκόπιο μετά από επεξεργασία με ειδικές ιστοχημικές χρώσεις για λιπίδια (μέθοδοι Weil, Weigert, Luxol fast blue) (Εικόνα 20) [11-14].



**Εικόνα 20** Τομή που διέρχεται από τον κροταφικό λοβό του εγκεφάλου με ειδική χρώση προς τη μυελίνη. Η λευκή ουσία (Λ), που περιέχει τους νευράξονες των νευρικών κυττάρων, περιέχει την μυελίνη και χρωματίζεται μωβ, ενώ ο φλοιός (φαιά ουσία) δεν χρωματίζεται

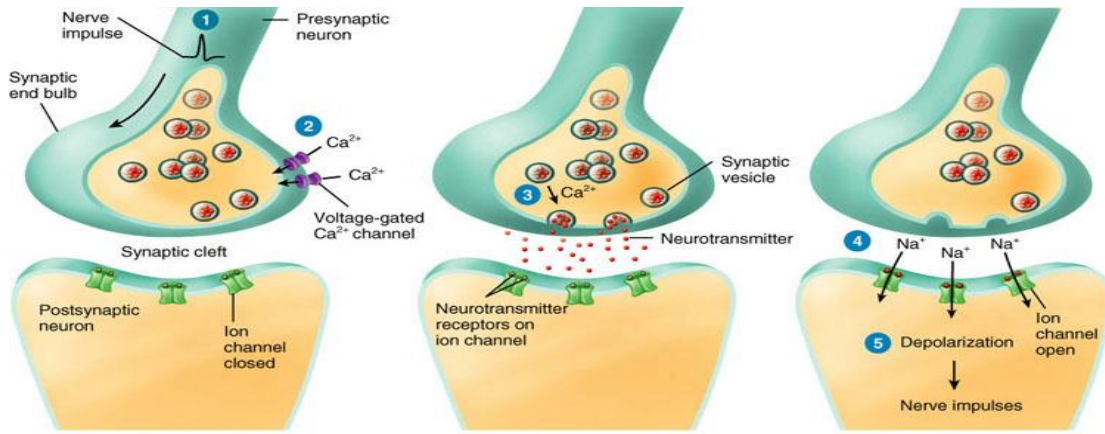
Στο ΠΝΣ, οι αμύελοι νευράξονες είναι μικρής διαμέτρου και οδεύουν εγκολλημένοι σε κανάλια που περιβάλλονται μόνο από το κυτταρόπλασμα και την κυτταρική μεμβράνη των κυττάρων Schwann, τα οποία προσφέρουν μόνο δομική στήριξη [15].

Στο ΚΝΣ, οι αμύελοι νευράξονες δεν έχουν ειδική στήριξη. Στηρίζονται όμως στη μάζα των αποφυάδων γειτονικών νευρικών και νευρογλοιακών κυττάρων των αστροκυττάρων.

Οι εμυέλλοι νευράξονες περιβάλλονται από μια σπειροειδή στιβάδα μυελίνης η οποία αποτελείται από στενά συνδεδεμένες κυτταρικές μεμβράνες στηρικτικών κυττάρων (ολιγοδενδροκυττάρων στο ΚΝΣ και Schwann στο ΠΝΣ) με παρόμοια διαδικασία επένδυσης του νευράξονα με μυελίνη (μυελίνωση) τόσο στο ΚΝΣ όσο και στο ΠΝΣ [16,17]

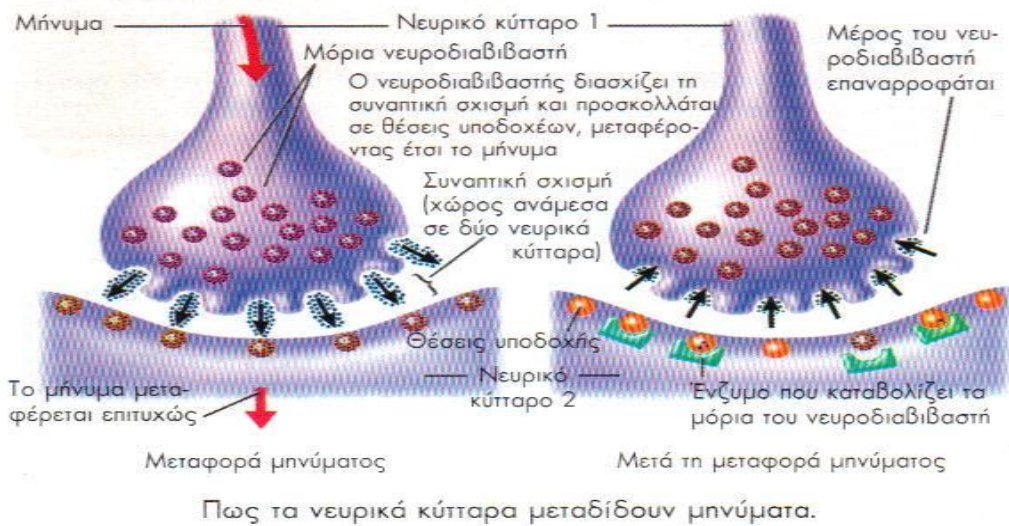
## **Συνάψεις**

Οι συνάψεις είναι οι λειτουργικές θέσεις μεταξύ των τελικών κομβίων των νευραξόνων και των κυττάρων – στόχων που μπορεί να είναι ένα άλλο νευρικό κύτταρο, μία μυϊκή ίνα ή ένα εκκριτικό κύτταρο κάποιου αδένου. Ανάμεσα στην προσυναπτική (πρώτο κύτταρο) και τη μετασυναπτική μεμβράνη (δεύτερο κύτταρο) βρίσκεται η συναπτική σχισμή. Οι συνάψεις επιτυγχάνουν τη μεταφορά του δυναμικού της μεμβράνης προς τη μεμβράνη του κυττάρου – στόχου (Εικόνες 21, 22) [18,19] μέσω νευροδιαβιβαστών.



Copyright © 2005 John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

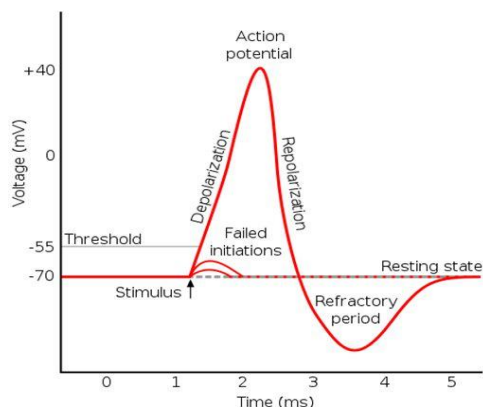
**Εικόνα 21 Σύναψη.** Οι μεμβράνες των προ και μετασυναπτικών νευρώνων δεν έρχονται σε επαφή. Συναπτικές σχισμές υπάρχουν μεταξύ των 2 νευρώνων – 20 έως 50 nm. Οι ηλεκτρικές ώσεις δεν μπορούν να ταξιδέψουν στην σχισμή - έμμεση μέθοδος είναι απαραίτητη με χημικά μηνύματα (νευροδιαβιβαστές)



**Εικόνα 22 Μετάδοση μηνυμάτων των νευρικών κυττάρων**



## Δυναμικό ενέργειας, νευρική ώση

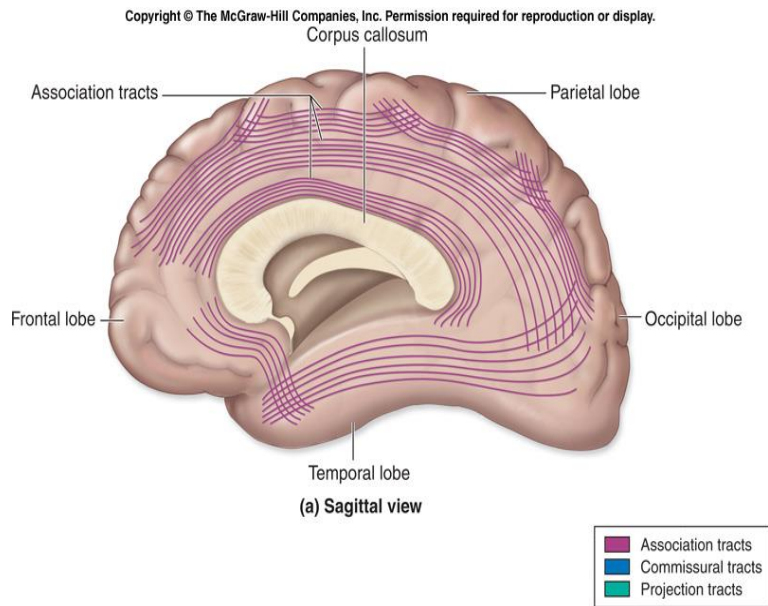


"Action potential", από Tomtheman5 διαθέσιμο με άδεια CC BY-SA 3.0

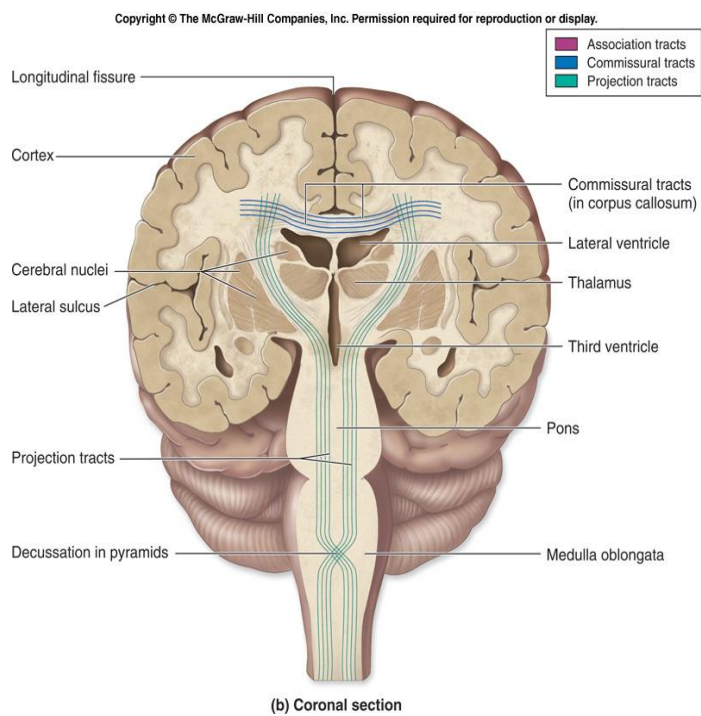
48

**Εικόνα 23** Δημιουργία δυναμικού ενεργείας-νευρικής ώσης στον νευρώνα (Action potential)

Λειτουργούν είτε με χημική διαμεσολάβηση (όπου εκκρίνεται ένας νευροδιαβιβαστής) είτε με ηλεκτρική επαφή (όπου παρατηρείται σύνδεση του κυτταροπλάσματος ανάμεσα στα συναπτόμενα κύτταρα) [18]. Στην πρώτη περίπτωση, με χημική διαμεσολάβηση, (που αποτελεί και τον κανόνα στην πλειοψηφία των συνάψεων του νευρικού συστήματος) η μετασυναπτική μεμβράνη διαθέτει ειδικούς πρωτεϊνικούς υποδοχείς για τον χημικό νευροδιαβιβαστή. Η μεγάλη πυκνότητα των υποδοχέων ενισχύει το προσυναπτικό σήμα του νευρώνα, καθώς η ένταση του δεν είναι ικανή να εκπολώσει την μετασυναπτική μεμβράνη (Εικόνες 23, 24, 25) [18,19].



**Εικόνα 24 Συνδετικές ίνες (βραχείες ή τοξοειδείς και μακρές ή δεσμίδες), στο ίδιο ημισφαίριο**



**Εικόνα 25 Συνδεσμικές και προβλητικές ίνες**

Οι συνάψεις με ηλεκτρική επαφή είναι σπάνιες στο νευρικό σύστημα του ανθρώπου καθώς δεν παρέχουν αξιόλογη δυνατότητα αλληλεπίδρασης. Συναντώνται όμως στα αστροκύτταρα και στα μυοκαρδιακά κύτταρα όπου η παρουσία αυτών των επαφών ταχείας ηλεκτρικής αγωγής επιτρέπει γρήγορη και εκτεταμένη εκπόλωση.

Οι συνάψεις μπορεί να είναι διεγερτικές, δηλαδή συναινούν σε εκπόλωση ή ανασταλτικές, δηλαδή υπερπολώνονται και ανθίστανται στην εκπόλωση [18-20].

Η θέση των συνάψεων μπορεί να επηρεάσει τη δραστηριότητά της. Όσο πιο κοντά βρίσκεται στον αυχένα του νευράξονα, τόσο πιο ισχυρό είναι το αποτέλεσμα της. Οι συνάψεις μπορεί να είναι:

- Αξονο-δενδριτικές – είναι η συνηθέστερη μορφή μεταξύ νευρώνων
- Αξονο-σωματικές – συνήθως είναι ανασταλτικές και όταν βρίσκονται κοντά στον αυχένα του νευράξονα είναι περισσότερο ανασταλτικές από τις αξονο-δενδριτικές.
- Αξονο-αξονικές – τροποποιούν την απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών στον προσυναπτικό νευρώνα. [18-20].

Υπάρχουν αρκετοί νευροδιαβιβαστές στο ΚΝΣ. Οι περισσότεροι κυριαρχούν σε κάποιον ή κάποιους πυρήνες. Το τελικό αποτέλεσμα της δράσης τους εξαρτάται σημαντικά και από τον τύπο των υποδοχέων στους οποίους συνδέεται στη συναπτική σχισμή. Έτσι μπορεί να έχει πολύ διαφορετική επίπτωση στο μετασυναπτικό νευρώνα αν συνδεθεί σε διαφορετικού τύπου υποδοχέα. Οι υποδοχείς συνήθως κατηγοριοποιούνται ανάλογα με το σύστημα του δεύτερου αγγελιοφόρου (second messenger) μέσω του οποίου ευοδώνουν τις δράσεις τους στο κύτταρο. Οι ιοντοτρόποι υποδοχείς (ionotropic) συνδέονται στενά και επηρεάζουν τη διαπερατότητα διαύλων ανιόντων ή κατιόντων. Όταν διεγερθούν, επιφέρουν άμεσα μεταβολή του δυναμικού της μεμβράνης. Οι μεταβολοτρόποι (metabotropic) συνδέονται είτε με το σύστημα των G πρωτεϊνών και χρησιμοποιούν το c-AMP (cyclic-adenosine monophosphate), είτε με το σύστημα της IP<sub>3</sub> (inositol phosphate-3) σαν δεύτερο αγγελιοφόρο. Συνακόλουθες βιοχημικές μεταβολές επιδρούν στη διαπερατότητα των διαύλων ιόντων και μεταβάλλουν το δυναμικό της μεμβράνης [18-20]

Σε βραχυπρόθεσμο επίπεδο, η σύνθεση των νευροδιαβιβαστών ελέγχεται από το ενδοκυττάριο Ca<sup>2+</sup> στο τελικό κομβίο του προσυναπτικού νευρώνα. Όταν απελευθερώνονται πολλά κυστίδια, η ενδοκυττάρια συγκέντρωση του Ca<sup>2+</sup> αυξάνει. Με τη σειρά αυξάνει η δραστηριότητα των πρωτεϊνικών κινασών που εξαρτώνται από το Ca<sup>2+</sup> και κινητοποιείται η όλη διαδικασία σύνθεσης των νευροδιαβιβαστών. Σε πιο

μακροχρόνια βάση ο ρυθμός σύνθεσης των νευροδιαβιβαστών εξαρτάται από την επίδραση του δεύτερου αγγελιοφόρου στα μεταφραστικά γονίδια που εκφράζουν το αντίστοιχο ένζυμο σύνθεσής τους [21].

Οι διάφορες διαδικασίες επεξεργασίας της πληροφορίας προφανώς χρειάζονται και ειδικής σχεδίασης κυκλώματα. Οι νευρώνες που ολοκληρώνουν την πληροφορία ενός κυκλώματος την αποστέλλουν προς άλλες περιοχές για περαιτέρω επεξεργασία, ενημέρωση, συγχρονισμό, αναστολή ή οποιαδήποτε άλλη ενέργεια. Σε ακόμη υψηλότερο επίπεδο επεξεργασίας υπάρχουν διασυνδέσεις μεταξύ ευρύτερων ομάδων νευρώνων. Συστήματα ανατροφοδότησης μεταξύ κυκλωμάτων εξασφαλίζουν σταθερούς ρυθμούς εκπόλωσης των κυκλωμάτων. Παράλληλες διασυνδέσεις υπάρχουν όταν υπάρχει παραπάνω από μία σύνδεση μεταξύ δύο ομάδων νευρώνων. Στις παράλληλες μπορεί να συμβαίνει ακόμη και διαφορετική επεξεργασία της πληροφορίας σε κάθε διασύνδεση ή απλά να πρόκειται για εφεδρεία σε περίπτωση βλάβης της μίας οδού [1,3,22].

Οι νευρικές ίνες των συνδέσμων (commissural fibres) διασυνδέουν νευρώνες από διαφορετικά ημισφαίρια. Οι συνδεσμικές ίνες (association fibres) διασυνδέουν νευρώνες του ίδιου ημισφαιρίου. Οι προβολικές ίνες (projection fibres) διασυνδέουν το φλοιό με κατώτερες δομές και το νωτιαίο μυελό. Είναι προφανώς αμέτρητες οι διασυνδέσεις στο ΚΝΣ και ταυτόχρονα υπάρχουν και πολλαπλοί μηχανισμοί και κυκλώματα τροποποίησής τους. [1,3,22].

## **Η απάντηση του νευρικού συστήματος στο τραύμα**

Ένας τραυματισμένος νευρώνας δεν μπορεί να ολοκληρώσει την αγωγή του ερεθίσματος μέχρι το τελικό του κομβίο. Η οριστική αναστολή της αγωγής του ερεθίσματος συμβαίνει σε διατομή του νευράξονα ή πλήρη απομυελίνωσή του. Στους εμύελους νευράξονες οι δίαυλοι  $\text{Na}^+$  εντοπίζονται μόνον στις περισφίγγεις του Ranvier και η υπόλοιπη περιοχή είναι ηλεκτρικά απομονωμένη. Αν αφαιρεθεί η μυελίνη, η ένταση του ρεύματος στις περισφίγγεις μειώνεται καθώς διαρρέουν μεγάλες ποσότητες ρεύματος από την απογυμνωμένη μεμβράνη. Έτσι η εκπόλωση επιτυγχάνεται με βραδύτερους ρυθμούς και η ταχύτητα αγωγής μειώνεται σημαντικά. Αν η απομυελίνωση αφορά σε πολλαπλές περισφίγγεις του ίδιου νευρώνα, η ταχύτητα μετάδοσης του ερεθίσματος μειώνεται τόσο που τελικά το ρεύμα εξασθενεί και δεν μπορεί πλέον να ξεπεράσει την οδό διέγερσης και άρα παρατηρείται διακοπή της αγωγής του ερεθίσματος. Η πιθανότητα επανόδου της

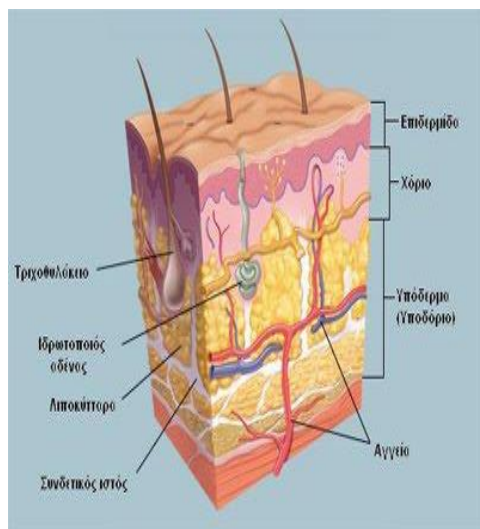
λειτουργικότητας εξαρτάται κατά μέγιστο ποσοστό από τη διατήρηση ή όχι του νευράξονα, τη διατήρηση της βασικής μεμβράνης του ελύτρου του Schwann και τον χρόνο που θα χρειαστεί για την ανάπλαση του νευράξονα – υπάρχει ο κίνδυνος ο αντίστοιχος μυς να έχει ατροφήσει ανεπανόρθωτα μέχρι να καταφέρει ο κατεστραμμένος νευράξονας να ανακτήσει το αρχικό του μήκος μέχρι τη νευρομυϊκή σύναψη. Δυστυχώς το ΚΝΣ δεν εμφανίζει αναγέννηση των νευρώνων του διαμέσου των κυττάρων της νευρογλοίας. Ανασταλτικά μόρια που σχετίζονται με τα ολιγοδενδροκύτταρα αναστέλλουν δραστικά την αναγέννηση του άκρου του διαταμένου νευράξονα. Σε αντίθεση με το ΚΝΣ που περιβάλλεται από οστέινες δομές (κρανίο και σπονδυλική στήλη) το ΠΝΣ δεν προστατεύεται από οστά [23].

# ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

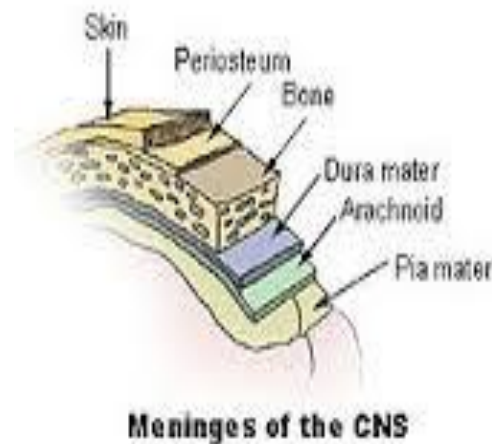
## ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΚΡΑΝΙΟΥ

### Τριχωτό της κεφαλής

Το τριχωτό της κεφαλής που αποτελείται από μαλακούς ιστούς που καλύπτουν το κρανίο, είναι μια συνεχής, ελαστική και ανθεκτική εξωτερική στιβάδα. Διαχωρίζεται σε πέντε στρώματα από την έξω επιφάνειά του προς την έσω, το δέρμα, τον υποδόριο ιστό, την επικράνια απονεύρωση, ένα στρώμα από χαλαρό συνδετικό ιστό και το περίοστεο (ή περικράνιο) (Εικόνα 26). Ουσιαστικά, το τριχωτό έχει την ίδια δομή με την επιδερμίδα και διαδραματίζει διάφορους ρόλους όπως του φυσικού φραγμού, της ανοσοπροστασίας και της θερμικής μόνωσης. Η αγγείωση του τριχωτού της κεφαλής είναι πλούσια, με ένα πολύπλοκο δίκτυο αγγείων να πορεύεται στον υποδόριο ιστό του τριχωτού, με αποτέλεσμα μια αιμορραγία από το τριχωτό μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλη απώλεια αίματος [3,4].



(α)

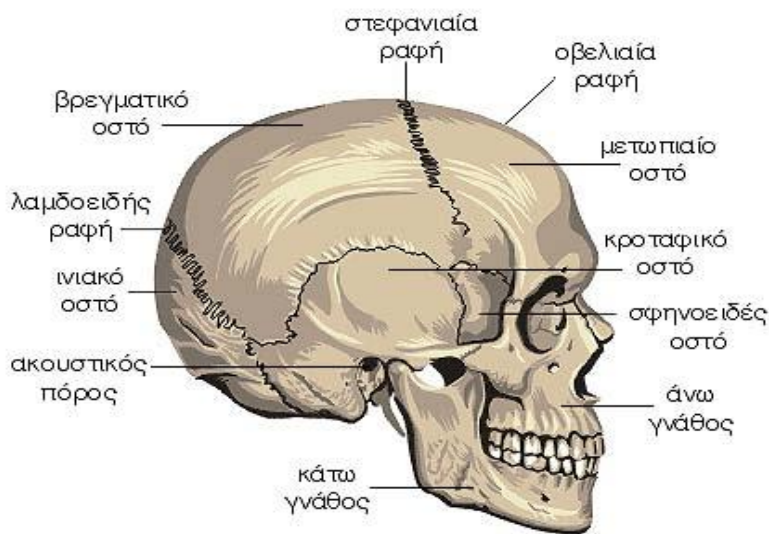


(β)

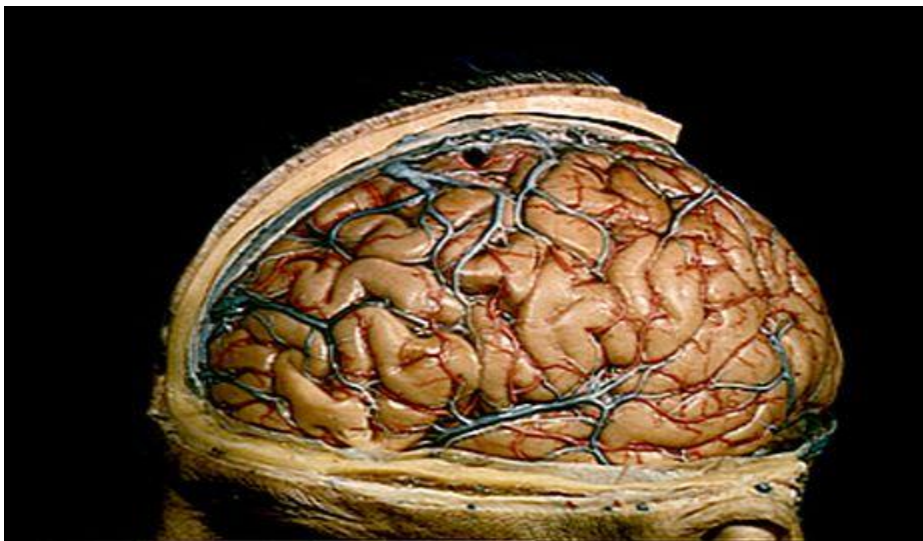
Εικόνα 26 (α), (β) Δομή τριχωτού κεφαλής

## Εγκεφαλικό κρανίο

Αποτελείται από δύο τμήματα, τον θόλο και τη βάση. Ο θόλος χωρίζεται στο μετωπιαίο, το ινιακό, τα δύο βρεγματικά και δύο κροταφικά οστά τα οποία συνοστεώνονται με τις κρανιακές ραφές (Εικόνες 27, 28). Είναι ιδιαίτερα λεπτός στις κροταφικές περιοχές, όπου καλύπτεται από τους κροταφίτες μύες, και έτσι είναι πιο επιρρεπείς σε κατάγματα. Η μετωπιαία και η ινιακή χώρα, αντιθέτως, λόγω του μεγαλύτερου πάχους του οστού στις περιοχές αυτές είναι ανθεκτικότερες [8,9].



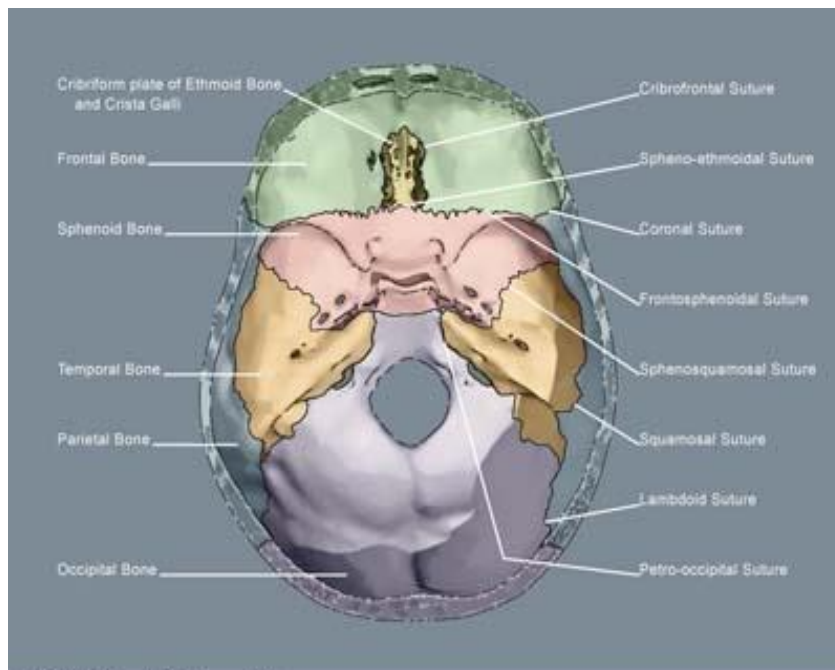
Εικόνα 27 Οστά κρανίου



Εικόνα 28 Διατομή τριχωτού κεφαλής, κροταφικού οστού, βρέγματος και ινιακού οστού. Παρατηρείται σαφώς η διαφορά πάχους μεταξύ των οστών

Ιδιαίτερα σημαντικό ανατομικό σημείο αποτελεί η πρόσθια πηγή του κρανίου της οποίας η σύγκλιση πραγματοποιείται στα παιδιά μεταξύ 9ου και 18ου μήνα της ζωής. Σε περίπτωση αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης, εξαιτίας π.χ. μιας κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης, η πρόσθια πηγή ψηλαφάται υπό τάση και προεξέχουσα, δίνοντας στον κλινικό ιατρό ένα στοιχείο ενδοκράνιας υπέρτασης [5].

Η βάση του κρανίου αποτελείται από το μετωπιαίο, το ηθμοειδές, το σφηνοειδές, τη λιθοειδή μοίρα των κροταφικών και το ινιακό οστό. Διαιρείται στον πρόσθιο (περιέχει τους μετωπιαίους λοβούς), στο μέσο (περιέχει τους κροταφικούς λοβούς) και στον οπίσθιο (περιέχει το κατώτερο στέλεχος και την παρεγκεφαλίδα) κρανιακό βόθρο (Εικόνα 29). Το έδαφος της κρανιακής κοιλότητας είναι τραχύ και ανώμαλο και εύκολα μπορεί να προκληθούν κακώσεις και θλάσεις στον εγκέφαλο εξαιτίας απότομων γραμμικών και στροφικών επιταχύνσεων και επιβραδύνσεων [8,9].



© 2003 Primal Pictures Ltd.

**Εικόνα 29** Οστά βάσης κρανίου

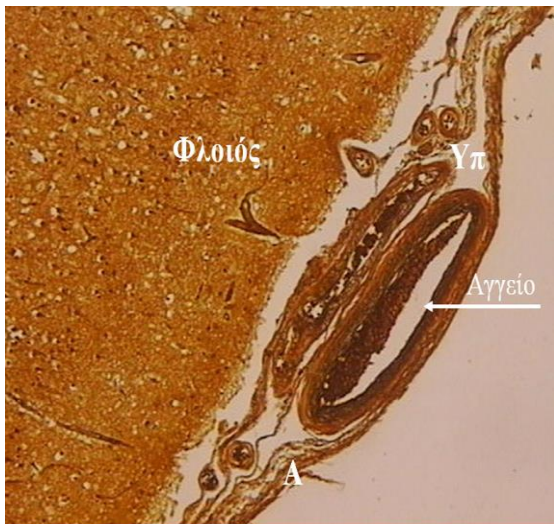


## Μήνιγγες

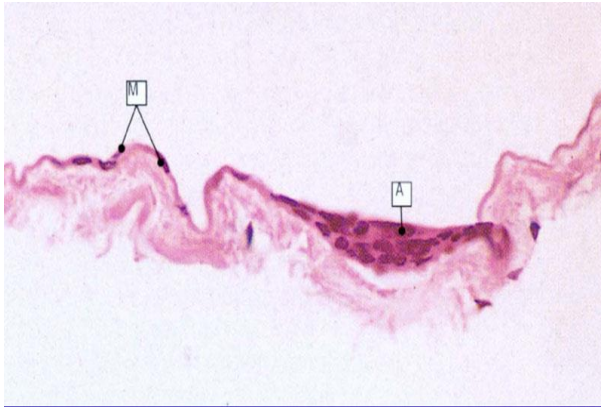
Ο εγκέφαλος και ο νωτιαίος μυελός περιβάλλονται από τρεις μεμβρανώδεις χιτώνες, τις *μήνιγγες*, με παρόμοια ιστολογική δομή. Οι μήνιγγες χρησιμεύουν για την προστασία και τη στήριξη του ΚΝΣ και αποτελούνται από μια ποικίλου πάχους στιβάδα ινοκολλαγόνωδους ιστού που καλύπτεται από επιθηλιακού τύπου κύτταρα, τα μηνιγγοεπιθηλιακά κύτταρα (Εικόνες 30, 31). Από την έξω επιφάνεια του κρανίου προς τα έσω αναγνωρίζονται διαδοχικά: η σκληρή, η αραχνοειδής και η λεπτή (χοριοειδής) [3-5].

Η σκληρή μήνιγγα ή παχυμήνιγγα, είναι το εξωτερικό περίβλημα του ΚΝΣ η οποία εφάπτεται του περιόστεου, ενώ στο νωτιαίο σωλήνα εφάπτεται των οδοντοτών συνδέσμων. Περιγράφεται ως αποτελούμενη από δύο πέταλα:

- το εξωτερικό ενδοστεϊκό πέταλο που αποτελεί το περίοστεο και καλύπτει την έσω επιφάνεια των οστών του κρανίου (ενδοκράνιο)
- το μηνιγγικό πέταλο που αποτελεί την ιδίως σκληρή μήνιγγα. Είναι παχύς και ανθεκτικός ινώδης υμένας που καλύπτει τον εγκέφαλο. Δια του ινιακού τμήματος συνεχίζεται με τη σκληρή μήνιγγα του νωτιαίου μυελού. Το μηνιγγικό πέταλο προσεκβάλλει εντός του κρανίου δημιουργώντας τέσσερα φράγματα: το δρέπανο του εγκεφάλου, το σκηνίδιο της παρεγκεφαλίδας, το δρέπανο της παρεγκεφαλίδας και το διάφραγμα του εφιπίου [3-5].



**Εικόνα 30** Ιστολογική τομή της επιφάνειας του εγκεφάλου, χρώση αργύρου. Απεικονίζεται η αραχνοειδής μήνιγγα (Α), ο υπαραχνοειδής χώρος (Υπ) και ο φλοιός του εγκεφάλου. Τα αιμοφόρα αγγεία πορεύονται μέσα στον υπαραχνοειδή χώρο



**Εικόνα 31** Τα μηνιγγοεπιθηλιακά κύτταρα φυσιολογικά είναι επίπεδα και δυσδιάκριτα. Επενδύουν τη σκληρή, την αραχνοειδή και τη λεπτή μήνιγγα. Με την πάροδο του χρόνου μερικά από αυτά γίνονται περισσότερο εμφανή στις ιστολογικές τομές. Σ' αυτή την τομή αραχνοειδούς μήνιγγας 60χρονου άνδρα διακρίνουμε μηνιγγοθηλιακά κύτταρα (M) τα οποία έχουν σχηματίσει μια μικρή άθροιση (A) (χρώση A – H)

Τα δύο αυτά πέταλα είναι συνυφασμένα μεταξύ τους, εκτός από ορισμένες γραμμικώς φερόμενες θέσεις όπου αποχωρίζονται και σχηματίζονται οι φλεβώδεις κόλποι. Οι φλεβώδεις κόλποι, με σημαντικότερο εξ' αυτών τον οβελιαίο κόλπο που φέρεται στη γραμμή κυρτότητας του εγκεφάλου και παροχετεύεται στους εγκάρσιους και στους σιγμοειδείς κόλπους, σχηματίζονται μεταξύ των δύο πετάλων της σκληράς μήνιγγας και εξυπηρετούν το μεγαλύτερο μέρος της φλεβικής παροχέτευσης του εγκεφάλου. Ο τραυματισμός των φλεβωδών κόλπων μπορεί να οδηγήσει σε μαζική απώλεια αίματος, συνήθως στον επισκληρίδιο χώρο και σε θάνατο [7-9].

Μεταξύ της σκληράς και της υποκείμενης αραχνοειδούς μήνιγγας αναγνωρίζεται ο υποσκληρίδιος χώρος που περιέχει μικρή ποσότητα εγκεφαλονωτιαίου υγρού (E.N.Y.). Στην ουσία όμως είναι ένας εν δυνάμει κενός χώρος μέσα στον οποίο μπορεί να συμβεί αιμορραγία. Στις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις οι φλέβες που πορεύονται από την επιφάνεια του εγκεφάλου προς τον άνω οβελιαίο κόλπο στη μέση γραμμή μπορεί να ραγούν, σχηματίζοντας υποσκληρίδιο αιμάτωμα [3,7-9].

Ο επισκληρίδιος χώρος, περιέχει χαλαρό, ινολιπώδη ιστό και φλεβικά αγγεία. Από τη σκληρή μήνιγγα, σε ορισμένα σημεία, εξικνούνται ινώδη διαφράγματα που χωρίζουν βασικές περιοχές του εγκεφάλου. Ιστολογικά η σκληρή μήνιγγα αποτελείται από πυκνό ινοκολλαγόνωδη ιστό ο οποίος επικαλύπτεται εξωτερικά από επίπεδα μηνιγγοθηλιακά κύτταρα. Σύμφωνα με πρόσφατες ηλεκτρονιομικροσκοπικές μελέτες, η σκληρή και η

υποκείμενη αραχνοειδής μήνιγγα, σε ζώντες οργανισμούς, αποτελούν ένα συνεχή ιστό, με σπάνιες αλλά υπαρκτές, δομικές συνδέσεις οι οποίες όμως σπανιότατα είναι ορατές σε παρασκευάσματα ρουτίνας [7-9].

Η αραχνοειδής μήνιγγα, είναι ένας λεπτός μη διαπερατός υμένας που περιβάλλει τον εγκέφαλο επί τα εντός της σκληράς και επί τα εκτός της χοριοειδούς μήνιγγας. Ιστολογικά, καλύπτεται εξωτερικά από μια στιβάδα επίπεδων μηνιγγικών επιθηλιακών κυττάρων ενώ εσωτερικά αποτελείται από μια στιβάδα χαλαρού κολλαγονώδους ιστού. Θυμίζουν ιστό αράχνης και συχνά περιγράφονται μαζί ως λεπτοαραχνοειδής μήνιγγα ή λεπτομήνιγγες. Μεταξύ τους αναγνωρίζεται ο υπαραχνοειδής χώρος που περιέχει Ε.Ν.Υ. διότι συνέχεται με το σύστημα κοιλιών του εγκεφάλου και μέσω αυτού διέρχονται τα μεγάλα αγγειακά στελέχη του εγκεφάλου. Ο υπαραχνοειδής χώρος σχηματίζει σε ορισμένες θέσεις μεγάλες δεξαμενές και εσωτερικά επενδύεται από μια στιβάδα μηνιγγικών επιθηλιακών κυττάρων [3, 7-9].

Αναφορικά, στα νεαρά άτομα η αραχνοειδής μήνιγγα φαίνεται μακροσκοπικά διαυγής, όμως με την πάροδο της ηλικίας παχύνεται λόγω της εναπόθεσης πυκνών δεσμίδων κολλαγόνων ινών. Ενώ σε ιδιαίτερα προχωρημένη ηλικία γίνονται πιο εμφανής περιοχές με στιβάδωση των μηνιγγικών επιθηλιακών κυττάρων [5].

Η λεπτή ή χοριοειδής μήνιγγα, είναι ένας αγγειοβριθής υμένας. Ιστολογικά, αποτελείται από μια λεπτή στιβάδα χαλαρού ινικολλαγονώδους ιστού η οποία καλύπτεται από μια στιβάδα επίπεδων (αποπλατυσμένων) μηνιγγικών επιθηλιακών κυττάρων. Συνέχεται με την υποκείμενη βασική μεμβράνη, που καλύπτει όλο το Κ.Ν.Σ. και σχηματίζεται από τις αποφυάδες αστροκυττάρων που συνιστούν την αφοριστική γλοία. Συνάπτεται στενά με την επιφάνεια του εγκεφάλου, τόσο κατά τις έλικες όσο και κατά τα χείλη και τους πυθμένες των αυλάκων, ακόμη και των βαθύτερων. Επεκτείνεται σε επαφή γύρω από τα εγκεφαλικά νεύρα συμφυόμενη με το περινεύριό τους ενώ οι κλάδοι των αρτηριών οι οποίοι εισέρχονται στον εγκέφαλο συνοδεύονται μέχρι ενός σημείου, από έλυτρο της χοριοειδούς μήνιγγας [1,3,5].

# ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΚΑΚΩΣΗ

## Εισαγωγή

Τραυματική εγκεφαλική βλάβη (traumatic brain injury-TBI) ορίζεται η διαταραχή της ανατομίας και φυσιολογίας του εγκεφαλικού παρεγχύματος συνεπεία εξωτερικών μηχανικών δυνάμεων, όπως είναι η γρήγορη επιτάχυνση ή επιβράδυνση, η σύγκρουση ή η διείσδυση ενός βλήματος ενώ ταυτόχρονα επηρεάζει την λειτουργία του εγκεφάλου μέσω μεταβολών στη μακροσκοπική ή μικροσκοπική δομή μιας περιοχής του, με περιορισμένη ή μη έκταση. Η διατάραξη και παραβίαση της αρχιτεκτονικής του εγκεφαλικού ιστού, της αιματικής ροής και οξυγόνωσης και του μεταβολισμού έχουν ως αποτέλεσμα κλινικές εκδηλώσεις μικρής, μέτριας ή μεγάλης βαρύτητας και η λειτουργία του εγκεφάλου να επηρεάζεται προσωρινά ή μόνιμα [23-25].

Ταξινομείται ανάλογα με τη βαρύτητα, τον μηχανισμό (κλειστή ή διεισδυτική κρανιοεγκεφαλική κάκωση), ή ανάλογα με άλλα ανατομικά χαρακτηριστικά της κάκωσης (π.χ., συμβαίνει σε μια συγκεκριμένη περιοχή ως εστιακή βλάβη ή είναι διάχυτη). Η κλειστή κάκωση συμβαίνει όταν ο εγκέφαλος δεν εκτίθεται. Η διεισδυτική ή ανοιχτή, κάκωση συμβαίνει όταν ένα αντικείμενο διαπερνά το κρανίο και προκαλεί ρήξη της σκληράς μήνιγγας, της εξωτερικής προστατευτικής μεμβράνης που περιβάλλει τον εγκέφαλο [28].

Ο όρος κρανιοεγκεφαλική κάκωση συνήθως αναφέρεται στην τραυματική εγκεφαλική βλάβη, αλλά είναι μια πιο εκτενής κατηγορία, επειδή μπορεί να εμπλέκονται τραυματισμοί σε δομές διαφορετικές από τον εγκέφαλο, όπως το τριχωτό της κεφαλής και το κρανίο. Η διάσειση, κατά την οποία ο εγκέφαλος δονείται, είναι ο πιο κοινός τύπος τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης [29].

## Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά

Η τραυματική εγκεφαλική βλάβη είναι ιδιαίτερα κοινή, με εκτιμώμενες άνω των 10,000 σοβαρές κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις στην Ελλάδα κάθε χρόνο. Βασικές αιτίες πρόκλησης αποτελούν η πτώση εξ ιδίου ύψους ή πτώση εξ' ύψους (28%) σε ηλικίες 0-4 ετών και >75 ετών και το οδικό τροχαίο ατύχημα (20%) σε ηλικίες 20-24 ετών. Ακολουθούν οι συγκρούσεις, οι παρασύρσεις και οι συγκρούσεις με σταθερό σημείο (19%), η άσκηση σωματικής βίας και οι εγκληματικές ενέργειες, οι απόπειρες αυτοκτονίας

και οι αθλητικές δραστηριότητες (π.χ. extreme sports, μποξέρ κλπ.), με ποσοστό 90% να αφορά τις κλειστές ενώ μόλις το 10% αφορά τις ανοιχτές ΚΕΚ. Σε μία πρόσφατη μελέτη στη χώρα μας, η Ελλάδα κατέχει την Τρίτη θέση στην Ευρώπη στον αριθμό θανάτων από τροχαία ατυχήματα ηλικίας κάτω των 40 ετών. Κάθε χρόνο περίπου 2.500 άνθρωποι χάνουν την ζωή τους σε τροχαία ατυχήματα και περισσότερα από 30.000 τραυματίζονται εκ των οποίων 3.000 περίπου καταλήγουν σε μόνιμες αναπηρίες. Το 75% των θανάτων οφείλεται σε βαριά ΚΕΚ, από αυτά το 54% οφείλονται σε τροχαία ατυχήματα και 28% σε πτώση εξ' ύψους [30].

Μέτρα πρόληψης περιλαμβάνουν τη χρήση της τεχνολογίας για την αποφυγή αυτοκινητιστικών ατυχημάτων, όπως εφαρμογή ζωνών ασφαλείας και κράνων, καθώς και προσπάθειες για τη μείωση του αριθμού των ατυχημάτων, όπως εκπαιδευτικά προγράμματα και πιστή εφαρμογή του κυκλοφοριακού κώδικα [30].

Οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις αποτελούν συχνά αιτία θανάτου. Σύμφωνα με τα επιδημιολογικά στοιχεία 50.000 άτομα πεθαίνουν κάθε χρόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής από κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, ενώ ο αριθμός των ατόμων που τραυματίζονται στο κεφάλι αγγίζουν το 1.000.000 [31,32]. Η κρανιοεγκεφαλική κάκωση αποτελεί αιτία θνησιμότητας στις ΗΠΑ, συμβάλλοντας περίπου στο 30% όλων των θανάτων που σχετίζονται με τραυματισμούς. Η επιβάρυνση για το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης είναι σημαντική [33].

## **Ιστορική ανασκόπηση**

Οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις απασχόλησαν από πολύ νωρίς την επιστημονική κοινότητα. Πρώτος ο Ιπποκράτης μελέτησε τις επιπτώσεις των κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων, καθώς τα τραύματα της κεφαλής ήταν πολυάριθμα σε περίοδο πολέμου. Επιπλέον, ο Ιπποκράτης κατέληξε στο συμπέρασμα πως η βαρύτητα της εγκεφαλικής βλάβης ήταν σε άμεση συσχέτιση με την περιοχή που το κρανίο είχε υποστεί την κάκωση. Είχε συμπεράνει πως οι κακώσεις στην ινιακή περιοχή ήταν σχετικά ελαφριές, ενώ αντίθετα, κακώσεις στη κροταφική περιοχή εμφανίζουν σοβαρότερες βλάβες [34]. Επίσης, ο Ιπποκράτης αναφέρθηκε και στην χρήση της κρανιοανάτρησης για την αντιμετώπιση των εγκεφαλικών κακώσεων και παράλληλα τόνισε την αποφυγή της μεθόδου σε σημείο όπου υπάρχει κρανιακή ραφή, καθώς ο κίνδυνος ρήξης της σκληράς μήνιγγας ήταν αυξημένος [34].

Ο Γαληνός (129 μ.Χ.) ασχολήθηκε με την χειρουργική αντιμετώπιση των κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων και την απομάκρυνση του αιματώματος που εμφανιζόταν στις κακώσεις αυτές [35].

Λεπτομερή καταγραφή και ταξινόμηση των καταγμάτων του κρανίου έχουμε από τον Παύλο του Αιγινήτη (625-690 μ.Χ.). Επιπλέον, περιγράφεται η χειρουργική διαδικασία που ακολουθούν στις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, καθώς και την επίδοση της μετεχειρουργικής περιοχής με μάλλινη γάζα εμποτισμένη με κρασί και έλαιο από τριαντάφυλλο [36].

Ο Leonardo di Berpatalia από την Πάντοβα της Ιταλίας ασχολήθηκε με τις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις και την χειρουργική αντιμετώπιση των κακώσεων αυτών και την καταγραφή των μεθόδων του, όπως η μέθοδος αφαίρεσης ξένων σωμάτων από τον εγκέφαλο και αποτέλεσε πολύτιμο εργαλείο για την επιστημονική κοινότητα που ακολουθείται μέχρι και σήμερα [37].

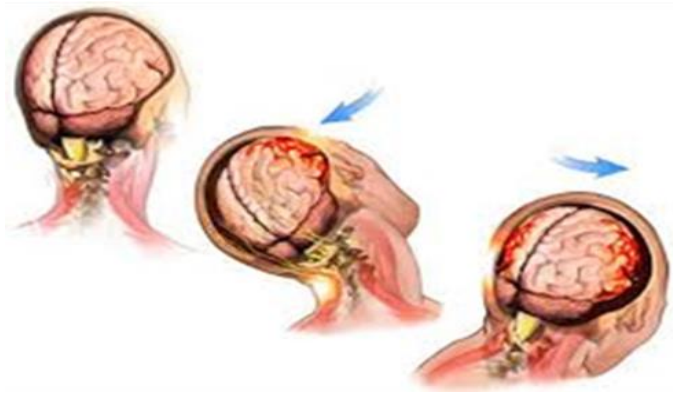
Όσον αφορά την σύγχρονη εποχή, η εξέλιξη της επιστήμης και της τεχνολογίας οδήγησε στην ανάπτυξη μεθόδων αντισπησίας και αναισθησίας που διευκόλυναν το έργο των νευροχειρουργών, αλλά παράλληλα μειώνουν την θνησιμότητα των ασθενών. Οι σύγχρονες μέθοδοι απεικόνισης, όπως η αξονική και η μαγνητική τομογραφία συντέλεσαν στην άμεση και ακριβή διάγνωση των κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων γεγονός που βελτίωσε και την αντιμετώπισή τους [36,37].

## **Ταξινόμηση της τραυματικής κάκωσης εγκεφάλου**

Οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις ταξινομούνται ανάλογα με:

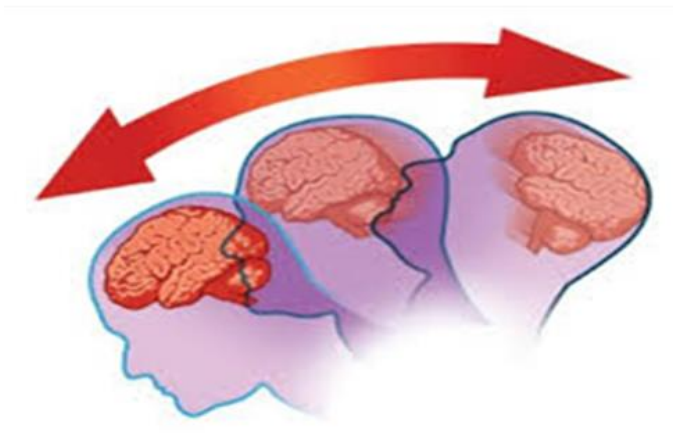
**-Το σημείο και την κατεύθυνση που ασκείται η τραυματική δύναμη** οι βλάβες αναμένονται και σε περιέργες θέσεις του εγκεφάλου με κυριότερες τις εξής δύο:

1. Πλαγιο-πλάγια κατεύθυνση: Δεν συνοδεύεται από σημαντικές διαταραχές. Οι πλέον συνήθεις βλάβες είναι φλοιϊκές θλάσεις (σε θέση coup και contrecoup), εξωαξονικές βλάβες (επισκληρίδιο ή υποσκληρίδιο αιμάτωμα, υπαραχνοειδής ή ενδοκοιλιακή αιμορραγία) και σπανιότερα βλάβες του στελέχους (Εικόνα 33). Η πλαγιο-πλάγια κατεύθυνση της δρώσας δύναμης δεν προκαλεί βλάβες στην εν τω βάθει λευκή ουσία [25, 38-40].



**Εικόνα 33 Πλαγιο-πλάγια κατεύθυνση δρώσας δύναμης**

2. Προσθιοπίσθια ή οπισθοπρόσθια κατεύθυνση: Η δρώσα δύναμη προκαλεί σημαντικές διαταραχές των εν τω σχηματισμών του εγκεφάλου, διάχυτες αξονικές βλάβες (DAI), και βλάβες του στελέχους (Εικόνα 34). Η πορεία της δύναμης μπορεί να ασκηθεί μετωπο-ινιακά ή αντίστροφα, στη μέση γραμμή ή παράμεσα [25, 38-40].



**Εικόνα 33 Προσθιοπίσθια ή οπισθοπρόσθια δρώσης δύναμης**

#### **-Με το μηχανισμό της κάκωσης**

1. Κλειστές (υψηλής και χαμηλής ταχύτητας): Η σκληρά μήνιγγα παραμένει άθικτη και ο εγκέφαλος παραμένει εντός της κρανιακής κοιλότητας. Συνήθως συνυπάρχει κάταγμα κρανίου, όχι όμως πάντα (Πίνακας 1) [38-40].
2. Διατιτραίνουσες (ανοικτές): Η σκληρά μήνιγγα διατέμνεται με αποτέλεσμα ο εγκέφαλος να είναι εκτεθειμένος στο εξωτερικό περιβάλλον. Υπάρχει πάντα κάταγμα κρανίου [38-40].

Πίνακας 1 Συστήματα κατηγοριοποίησης των κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων

Κατηγορίες κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων	Υποκατηγορίες
Με βάση των μηχανισμό	Ανοιχτή κρανιοεγκεφαλική κάκωση
	Κλειστή κρανιοεγκεφαλική κάκωση
Με βάση τη σοβαρότητα του τραύματος	Ήπια
	Μέτρια
	Βαριά
Με βάση τη μορφολογία	Κατάγματα
	Ενδοκράνια παθολογία

### **-Με τη βαρύτητα της κάκωσης**

Επανελημμένες επιστημονικές μελέτες έχουν αποδείξει τη στενή συσχέτιση της ηλικίας και της κακής έκβασης των τραυματιών. Αντίστοιχες μελέτες έχουν καταλήξει στη στενή συσχέτιση της βαρύτητας της κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης (Glasgow Coma Scale) με την τελική έκβασή της (Glasgow Outcome Scale).

1. Διάσειση: η ηπιότερη μορφή πρωτοπαθούς κλειστής κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης που προκαλείται από αμβλεία βία με παροδική δυσλειτουργία του εγκεφάλου.
2. Μέσης βαρύτητας: απεικονιστικά χαρακτηριστική είναι η παρουσία πετεχειών ή θλάσεων ή αιματωμάτων (με συχνότερη εμφάνιση στους μετωπιαίους και κροταφικούς λοβούς) στην αντίθετη πλευρά του εγκεφάλου.
3. Σοβαρή επιπλοκή των ελαφρών ή μέτριων κακώσεων είναι η ανάπτυξη εκτεταμένου και μερικές φορές θανατηφόρου εγκεφαλικού οιδήματος μέσα σε λεπτά ή μία ώρα από την κάκωση.
4. Βαριές: με εμφανή σημεία τραυματισμών και σχεδόν κατά κανόνα μερική απόφραξη των της κάκωσης (Πίνακας 2) [38-40].



Πίνακας 2 Ταξινόμηση κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων

Πρωτοπαθή	Δευτεροπαθή
Θλάση του τριχωτού	Υποξία - Ισχαιμία
Κάταγμα κρανίου	Οίδημα
Επιφανειακή διάσειση (Contusion)	Αύξηση ενδοκρανιακής πίεσης και αγγειακές αλλοιώσεις
Θλάση εγκεφάλου (Laceration)	Μηνιγγίτιδα / Αποστήματα
Ενδοκρανιακό αιμάτωμα	
Διάχυτη αξονική βλάβη	
Διάχυτη αγγειακή βλάβη	
Κάκωση ενδοκρανιακών νεύρων και υπόφυση	

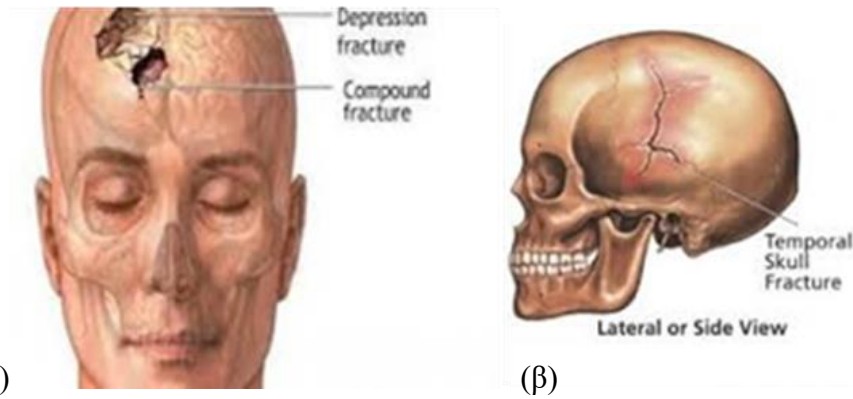
### -Τη μορφολογία της κάκωσης

#### α) Κατάγματα κρανίου

1. Θόλου: Ρωγμάδη/ Αστεροειδή. Καθίζηση/Μη καθίζηση Ανοικτά (ο εγκεφαλος εκτείνεται στο εξωτερικό περιβάλλον και πάντα υπάρχει κάταγμα κρανίου)/ Κλειστά (ο εγκεφαλος δεν εκτείνεται ή δεν κινδυνεύει να εκτεθεί στο εξωτερικό περιβάλλον και μπορεί να συνυπάρχει και κάταγμα κρανίου).
2. Βάσης: Με/ Χωρίς εκροή ENY. Με/ Χωρίς πάρεση VII νεύρου [38-42]

#### β) Ενδοκρανιακές βλάβες

1. Εντοπισμένες (Επισκληρίδιες- Υποσκληρίδιες)
2. Διάχυτες (το διάχυτο εγκεφαλικό οίδημα, η υποξαιμική εγκεφαλοπάθεια και η διάχυτη αξονική βλάβη).



Εικόνα 34 (α) Εμπιεστικό και σύνθετο κάταγμα μετωπιαίου οστού (β) Ρωγμώδες κάταγμα κροταφικού οστού

Σχετικά με την κλινική εικόνα μπορεί να υπάρχουν τα «Raccoon eyes» ή μάτια «δίκην ομματοϋαλίων» από κάταγμα στον οπίσθιο κρανιακό βόθρο (Εικόνα 35 Γ). Επίσης μπορεί να υπάρχει εκροή ΕΝΥ από το αυτί ή τη μύτη (Εικόνα 35 Α). Αιμάτωμα πίσω από το αυτί (Εικόνα 35 Β) υποδηλώνει κάταγμα λιθοειδούς οστού και κάταγμα βάσης κρανίου (σημείο Battle) [38-42].



Εικόνα 35 (Α, Β, Γ): Κλινικά ευρήματα, ενδεικτικά κατάγματος βάσης κρανίου

Αεροκήλη είναι η είσοδος αέρα στο κάταγμα με συνέπεια πνευμοκέφαλο. Σημειώνεται πως σε τροχάιο που το άτομο φέρει τη ζώνη ασφαλείας και υπάρχει και αερόσακος, ενώ δεν έχει κρανιοεγκεφαλική κάκωση, μπορεί να έχει σοβαρή εγκεφαλική βλάβη από Διάχυτη Αξονική Βλάβη [38-42].

### **-Με τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά**

Υπάρχουν επίσης συστήματα για την ταξινόμηση της τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης με βάση παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά.

Οι βλάβες μπορεί να είναι:

- έξω-παρεγχυματικές: συμβαίνουν εντός του κρανίου αλλά έξω από τον εγκέφαλο
- ένδο-παρεγχυματικές συμβαίνουν εντός του εγκεφαλικού ιστού.

Η βλάβη από την κάκωση μπορεί να είναι εστιακή ή διάχυτη, περιοριζόμενη σε συγκεκριμένες περιοχές ή έχοντας πιο ευρεία κατανομή, αντιστοίχως. Ωστόσο, είναι συχνό και οι δύο παραπάνω τύποι της κάκωσης να συνυπάρχουν σε μια δεδομένη περίπτωση (Πίνακας 3)[38].

*Πίνακας 3 Ταξινόμηση των μορφολογικών αλλοιώσεων μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση*

<b>Εστιακή</b>	<b>Διάχυτη (ή πολυεστιακή)</b>
Θλάση τριχωτού κεφαλής	Διάχυτη αξονική βλάβη
Κάταγμα κρανίου	Υποξία - Ισχαιμία
Επιφανειακή διάσειση	Μηνινγγίτιδα
Ενδοκρανιακά αιματώματα	Κάκωση αγγείων
Αύξηση ενδοκρανιακής πίεσης και αγγειακές αλλοιώσεις	

# **ΚΛΕΙΣΤΕΣ ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΚΑΚΩΣΕΙΣ**

## **ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΕΣ ΒΛΑΒΕΣ**

### **ΔΙΑΧΥΤΕΣ ΒΛΑΒΕΣ**

Ως διάχυτες βλάβες θεωρούνται το διάχυτο εγκεφαλικό οίδημα, η υποξαιμική εγκεφαλοπάθεια και η διάχυτη αξονική βλάβη. Οι τύποι της κάκωσης που θεωρούνται διάχυτοι περιλαμβάνουν την εγκεφαλική διάσειση και τη διάχυτη αξονική βλάβη του εγκεφάλου [26].

### **Εγκεφαλική διάσειση**

Οποιαδήποτε παροδική διαταραχή του επιπέδου συνείδησης συνεπεία μιας κλειστής κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης ορίζεται αδρά ως διάσειση. Μπορεί να υπάρχουν ελάχιστα ή καθόλου απεικονιστικά ευρήματα, ενώ η μεταβολή του επιπέδου συνείδησης μπορεί να συνοδεύεται από σύγχυση, αμνησία (χαρακτηριστικό κλινικό σύμπτωμα) ή και απώλεια συνείδησης. Χαρακτηρίζεται από βραδείες λεκτικές ή κινητικές απαντήσεις, αδυναμία συγκέντρωσης, απώλεια προσοχής, ηπίου βαθμού αποπροσανατολισμός, ήπια ασυνέργεια του κινητικού μηχανισμού και διαταραχές μνήμης με χαρακτηριστικό γνώρισμα οι ασθενείς να επαναλαμβάνουν συνεχώς τις ίδιες ερωτήσεις σε μικρό χρονικό διάστημα. [39-41].

### **Τραυματική αξονική κάκωση (διάχυτη αξονική βλάβη)**

Το τραύμα της κεφαλής προκαλεί τη γένεση γραμμικών και περιστροφικών δυνάμεων, κυρίως διάτμησης. Η διάχυτη αξονική βλάβη αποτελεί τη ευρεία βλάβη των νευρώνων που περιλαμβάνει τη λευκή ουσία και τα εγκεφαλικά ημισφαίρια. Παρόλο που περιγράφεται ως διάχυτη, το μοτίβο της αξονικής βλάβης στην λευκή ουσία είναι πολυεστιακό. Αυτός είναι και ο λόγος που ο όρος «τραυματική αξονική κάκωση» είναι ο πιο κατάλληλος [38,40,43].

Είναι πρωτοπαθής βλάβη, η οποία επέρχεται μετά από περιστροφικού επιταχυνόμενου-επιβραδυνόμενου τύπου μηχανισμό κάκωσης με ευρεία, διάχυτη καταστροφή των ουδών της λευκής ουσίας του εγκεφάλου αποτέλεσμα των οποίων είναι η διαταραχή

(πρωτεολυτική αποδόμηση) του κυτταρικού σκελετού των νευραξόνων λόγω έλξης, διάτασης ή συστροφής, η οποία οδηγεί σε διάχυτη διατομή των νευραξόνων της λευκής ουσίας των ημισφαιρίων με σοβαρή νευρολογική δυσλειτουργία σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση [43,44].

## **ΕΣΤΙΑΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ**

Ως εστιακές βλάβες θεωρούνται, η θλάση και διάφορες αλλοιώσεις εξαιτίας της αύξησης της ενδοκράνιας πίεσης (ΕΚΠ). Συχνά προκαλούν συμπτώματα που σχετίζονται με τις λειτουργίες της πληγείσας περιοχής και εκδηλώνονται με τη σημειολογία της ημιπάρεσης ή της αφασίας, όταν περιοχές που αφορούν την κίνηση ή την εκφορά και κατανόηση του λόγου, αντίστοιχα, έχουν υποστεί βλάβη [34,38-40].

### **Εγκεφαλική ρήξη**

Ένας τύπος εστιακής βλάβης, η εγκεφαλική ρήξη, συμβαίνει όταν υπάρχει λύση της συνέχειας του εγκεφαλικού ιστού.

### **Εγκεφαλική θλάση**

Σε μια παρόμοια βλάβη, την εγκεφαλική θλάση (εκχύμωση του εγκεφαλικού ιστού), αίμα αναμιγνύεται με φυσιολογικό εγκεφαλικό ιστό. Αποτελεί κοινό εύρημα σε περιοχές του εγκεφάλου (μετωπιαίοι, κροταφικοί, ινιακοί πόλοι) όπου η απότομη επιβράδυνση της κεφαλής προκαλεί πλήξη ή έντονη τριβή του εγκεφαλικού ιστού στις οστικές αποφύσεις του κρανίου. Οι θλάσεις εγκεφάλου εντοπίζονται στο σημείο πλήξης του κρανίου αλλά και στο διαμετρικά αντίθετο σημείο, οπότε ονομάζονται θλάσεις εξ αντιτυπίας. Οι θλάσεις εγκεφάλου μπορεί να εντοπίζονται σε κάθε σημείο του εγκεφαλικού παρεγχύματος και να είναι από πολύ μικρές έως και πολύ εκτεταμένες. Επίσης μπορεί να αφορούν τα εγκεφαλικά ημισφαίρια αλλά και το εγκεφαλικό στέλεχος, με την δεύτερη αυτή περίπτωση να αποτελεί μια πολύ σοβαρή κλινική οντότητα. Η αντιμετώπιση των θλάσεων είναι συντηρητική με φαρμακευτική αγωγή και παρακολούθηση σε κοινό θάλαμο ή σε μονάδα εντατικής θεραπείας όταν το μέγεθος είναι μεγάλο. Η διαφορά των θλάσεων από τις μέχρι τώρα περιγραφείσες κακώσεις είναι ότι αφήνουν το στίγμα τους μετά την θεραπεία του ασθενούς. Δηλαδή ανάλογα με το σημείο εντόπισης τους και το μέγεθος της θλάσης μπορεί να έχουμε διαταραχή της κινητικότητας, της αισθητικότητας, της ομιλίας και τέλος της συναισθηματικής κατάστασης του ασθενούς [38-40].

Απεικονίζεται ως υπέρπυκνη βλάβη στην CT εγκεφάλου και μπορεί να ασκεί πειστικά φαινόμενα είτε ως οργανωμένη μάζα είτε μέσω του περιεστιακού οιδήματος που την περιβάλλει. Τα κλινικά συμπτώματα που την χαρακτηρίζουν ποικίλουν από την περιοχή της βλάβης ενώ μπορεί να διαδράμει και υποκλινικά [41].

## **Η Contrecoup (εξ'αντιτυπίας ή «αντιδιαμετρική») θλάση**

Η Contrecoup (εξ'αντιτυπίας ή «αντιδιαμετρική») θλάση προκαλείται από την μετάδοση-διάδοση της ώσης στην ενδοκρανιακή κοιλότητα η οποία μπορεί να προκαλέσει απόθεση-επιτάχυνση του εγκεφάλου και την πλήξη του στις οστικές αποφύσεις του κρανίου σε περιοχές αντιδιαμετρικά αντίθετες του αρχικού σημείου πρόσκρουσης. Αποτέλεσμα είναι η πρόκληση θλάσης εξ αντιτυπίας, η οποία απεικονιστικά και κλινικά δεν διαφέρει από την εγκεφαλική θλάση [38-40].

## **Η Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία**

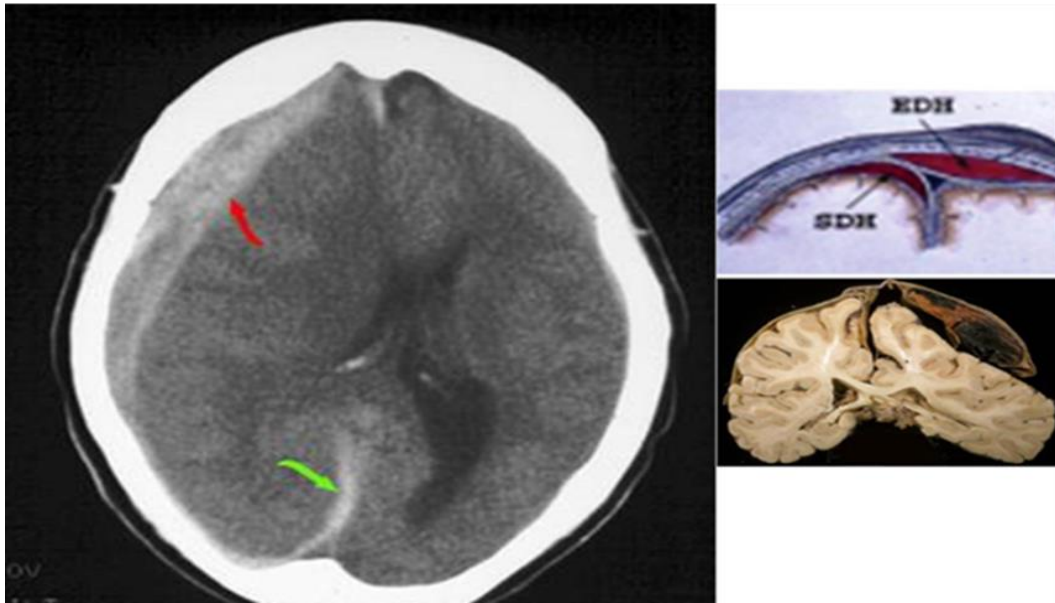
Σε αντίθεση, η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία αφορά σε αιμορραγία η οποία δεν αναμιγνύεται με εγκεφαλικό ιστό και είναι μια ενδοπαρεγχυματική βλάβη.

## **Αιματώματα**

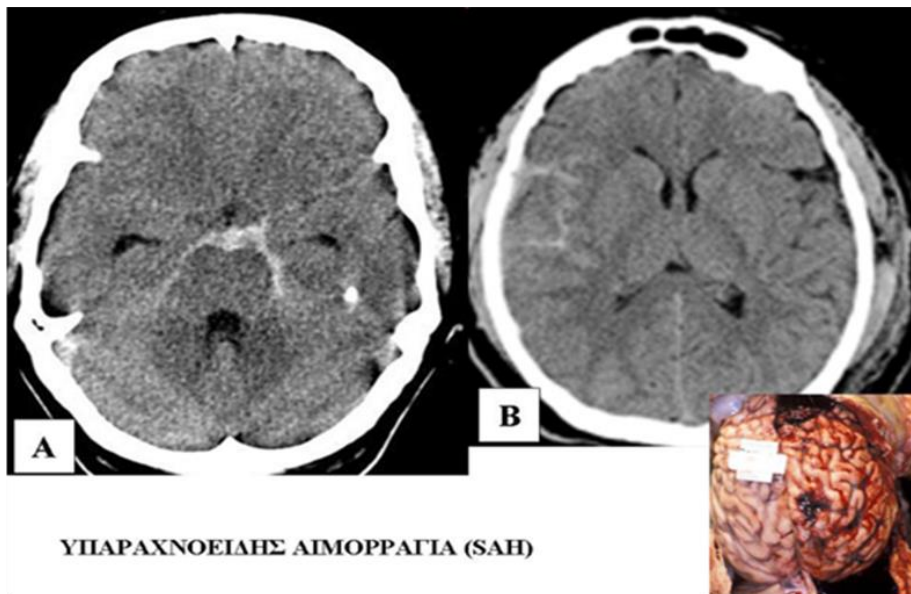
Τα αιματώματα, επίσης εστιακές βλάβες, είναι συλλογές αίματος στον ή γύρω από τον εγκέφαλο που μπορεί να είναι το αποτέλεσμα αιμορραγίας.

Οι εξωπαρεγχυματικές βλάβες περιλαμβάνουν:

- I. το επισκληρίδιο αιμάτωμα, το οποίο αφορά σε αιμορραγία στην περιοχή μεταξύ του κρανίου και της σκληράς μήνιγγας, η εξωτερική από τις τρεις προστατευτικές μεμβράνες που περιβάλλουν τον εγκέφαλο
- II. το υποσκληρίδιο αιμάτωμα, όπου η αιμορραγία υπάρχει μεταξύ της σκληράς και της αραχνοειδούς μήνιγγας (Εικόνα 36)
- III. την υπαραχνοειδή αιμορραγία, η οποία εντοπίζεται μεταξύ αραχνοειδούς και χοριοειδούς μήνιγγας (Εικόνα 37) και
- IV. την ενδοκοιλιακή αιμορραγία, κατά την οποία υπάρχει αίμα στις κοιλίες του εγκεφάλου (Εικόνα 38) [38-40,45].

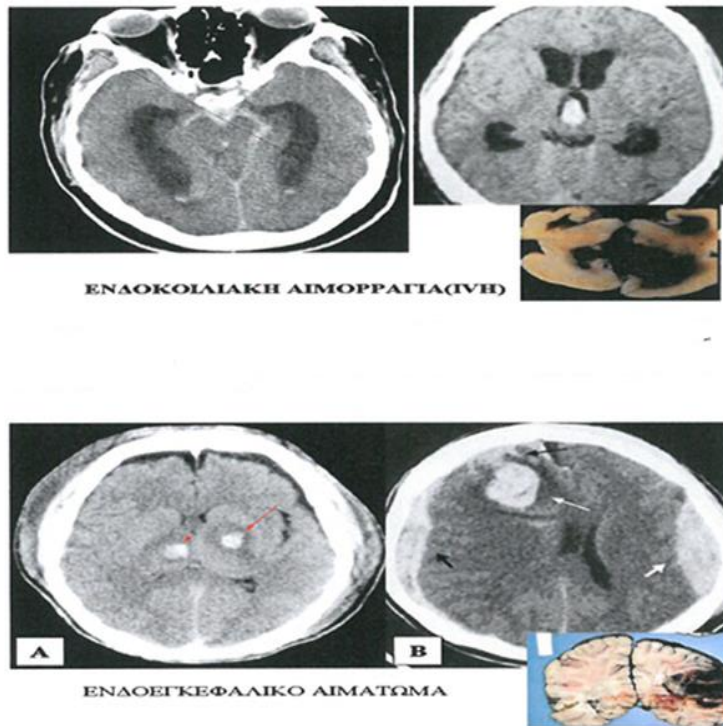


Εικόνα 36 Οξύ υποσκληρίδιο αιμάτωμα σε όλη τη κυρτότητα του δεξιού ημισφαιρίου



Εικόνα 37 Απεικόνιση υπαραχνοειδούς αιμορραγίας στην μεσοσκελιία δεξαμενή (A) και βρεγματικά (B)





**Εικόνα 38** Ενδοκοιλιακή αιμορραγία και ενδοεγκεφαλικό αιμάτωμα

### **Κλινική εικόνα ασθενών με κλειστή κρανιοεγκεφαλική κάκωση**

Τα συμπτώματα εξαρτώνται από τον τύπο της τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης (διάχυτη ή εστιακή) και από το μέρος του εγκεφάλου που την έχει υποστεί. Η απώλεια αισθήσεων τείνει να διαρκεί περισσότερο σε ανθρώπους με κακώσεις στην αριστερή πλευρά του εγκεφάλου από ότι σε αυτούς με τραυματισμούς στη δεξιά. Τα συμπτώματα εξαρτώνται επίσης από τη βαρύτητα της κάκωσης. Στην ήπια τραυματική εγκεφαλική βλάβη, ο ασθενής μπορεί να διατηρεί τις αισθήσεις του ή να τις χάσει για λίγα δευτερόλεπτα ή λεπτά. Άλλα συμπτώματα της ήπιας κάκωσης περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, ναυτία, έμετο, ασυνέργεια κινήσεων, ζάλη, δυσκολία στην ισορροπία, θάμβος όρασης, αδυναμία ή λήθαργο και αλλαγές στις συνήθειες του ύπνου. Διανοητικά και συναισθηματικά συμπτώματα περιλαμβάνουν αλλαγές συμπεριφοράς ή διάθεσης, σύγχυση και πρόβλημα με τη μνήμη, τη συγκέντρωση, την προσοχή, ή τη σκέψη. Τα παραπάνω συμπτώματα μπορεί να εμφανίζονται και σε μέτριες και σε βαριές κακώσεις [39, 46-50].

Ανθρωποι με ήπια ή βαριά τραυματική εγκεφαλική βλάβη μπορεί να έχουν πονοκέφαλο που διαρκώς εντείνεται ή δεν περνά, επαναλαμβανόμενη ναυτία ή έμετο, σπασμούς, αδυναμία αφύπνισης, διαστολή της μιας ή και των δύο κορών του οφθαλμού, διαταραχές λόγου, αδυναμία ή μούδιασμα στα άκρα και σύγχυση ή ταραχή [39, 46-50].

Σχετικά με την κλινική εικόνα μπορεί να υπάρχουν τα «Raccoon eyes» ή μάτια «δίκην ομματοϋαλίων» από κάταγμα στον οπίσθιο κρανιακό βόθρο. Επίσης μπορεί να υπάρχει εκροή ENY από το αυτί ή τη μύτη. Αιμάτωμα πίσω από το αυτί υποδηλώνει κάταγμα λιθοειδούς οστού και κάταγμα βάσης κρανίου (σημείο Battle). Αεροκήλη είναι η είσοδος αέρα στο κάταγμα με συνέπεια πνευμοκέφαλο. Σημειώνεται πως σε τροχάιο που το άτομο φέρει τη ζώνη ασφαλείας και υπάρχει και αερόσακος, ενώ δεν έχει κρανιοεγκεφαλική κάκωση, μπορεί να έχει σοβαρή εγκεφαλική βλάβη από διάχυτη αξονική βλάβη [39, 46-50].

Τραυματικό οίδημα είναι η αντίδραση του εγκεφαλικού ιστού σε κάκωση με γενικευμένη ή τοπική αντίδραση ωσμωτικής μεταφοράς στο σημείο της κάκωσης ή το όργανο, υγρών στον εξωκυττάριο ή ενδοκυττάριο χώρο, τα οποία σε συνδιασμό με φλεβική στάση δημιουργούν αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης, η οποία όταν αυξάνεται σημαντικά μπορεί να αποβεί θανατηφόρος. Σημεία αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης περιλαμβάνουν πτώση του επιπέδου συνείδησης, παράλυση ή αδυναμία της μιας πλευράς του σώματος και διαστολή της κόρης του οφθαλμού, αδυναμία να συσταλεί όταν πέφτει φως επάνω της ή καθυστέρηση σε αυτή την αντίδραση. Η τριάδα του Cushing, επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού με αυξημένη αρτηριακή πίεση και καταστολή της αναπνοής, είναι κλασική ένδειξη σημαντικής ανόδου της ενδοκράνιας πίεσης. Η ανισοκορία, άνισο μέγεθος μεταξύ των κορών του ματιού, είναι άλλο ένα σημείο βαριάς τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης [39,46-50]

Μικρά παιδιά με μέτρια έως βαριά τραυματική εγκεφαλική βλάβη μπορεί να έχουν κάποια από αυτά τα συμπτώματα αλλά αδυνατούν να τα εκφράσουν. Άλλα σημεία που παρατηρούνται σε μικρά παιδιά περιλαμβάνουν το επίμονο κλάμα, νωθρότητα, άρνηση για λήψη τροφής και ευερεθιστότητα [51,52].

## Εγκεφαλικός θάνατος

Εγκεφαλικός θάνατος, σύμφωνα με τον Εθνικό Οργανισμό Μεταμόσχευσεων, είναι η κατάσταση της μη αναστρέψιμης βλάβης του εγκεφάλου, με απώλεια όλων των λειτουργιών του εγκεφαλικού στελέχους. Ο ορισμός του αποτελεί αντικείμενο επιστημονικών, νομικών, θρησκευτικών, ηθικών και φιλοσοφικών θεωρήσεων [53].

Είναι παγκοσμίως αποδεκτό ότι αν υπάρχει ανεπανόρθωτη βλάβη του εγκεφαλικού στελέχους, θεωρείται όλος ο εγκέφαλος νεκρός και, ως εκ τούτου ο άνθρωπος είναι νεκρός. Αυτό συμβαίνει γιατί οι ανώτερες ψυχικές και γνωσιακές λειτουργίες (μνήμη, σκέψη, αντίληψη, κ.α.), καθώς και τα κέντρα ελέγχου ζωτικών λειτουργιών (η αυτόματη αναπνοή, η αρτηριακή πίεση κ.α.). εξαρτώνται και ρυθμίζονται από το «στέλεχος». Για το λόγο αυτό, ο θάνατος του εγκεφαλικού στελέχους ακολουθείται αναπόφευκτα και ανεπιστρεπті από το θάνατο ολόκληρου του εγκεφάλου, μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα. Ο εγκεφαλικός θάνατος ακολουθείται από τον «σωματικό» θάνατο, δηλαδή το θάνατο όλων των οργάνων του σώματος με ένα μεσοδιάστημα 48-72 ωρών. Στο μεσοδιάστημα αυτό, επέρχεται προοδευτικά η απορρύθμιση όλων των λειτουργιών του οργανισμού. Κατά αυτόν τον τρόπο πληρείται η βασική προϋπόθεση της δωρεάς οργάνων για μεταμόσχευση εφόσον όμως ο εκλιπών υποστεί εγκεφαλικό θάνατο ενώ νοσηλεύεται διασωληνωμένος σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (Μ.Ε.Θ) και τότε μόνο είναι δυνατή η διατήρηση της βιολογικής ζωής των οργάνων με τεχνητά μέσα, ώστε αυτά να μπορούν να ληφθούν προς μεταμόσχευση και να δώσουν ζωή σε άλλους ανθρώπους [54,55].

Η διάκριση μεταξύ του εγκεφαλικού θανάτου και της φυτικής κατάστασης είναι ιατρικώς ευδιάκριτη και σε καμία περίπτωση άνθρωποι σε φυτική κατάσταση δεν θεωρούνται νεκροί, άρα ούτε και δυνητικοί δότες οργάνων [56].

Η πιστοποίηση του εγκεφαλικού θανάτου γίνεται από 3 ιατρούς διαφορετικών ειδικοτήτων (αναισθησιολόγο, νευρολόγο ή νευροχειρουργό και τον θεράποντα ιατρό του ασθενούς της ΜΕΘ) με πολλές ειδικές και αλάνθαστες κλινικές και εργαστηριακές δοκιμασίες και επαναλαμβάνεται μάλιστα 2 φορές μετά από τουλάχιστον ένα βωρο από την πρώτη διάγνωση [54].

Η τραυματική εγκεφαλική βλάβη και η υπαραχνοειδής αιμορραγία αποτελούν τις βασικές αιτίες του εγκεφαλικού θανάτου. Το 1959 οι Molleret και Goulon χρησιμοποίησαν πρώτοι τον όρο “coma depasse” σε κωματώδεις ασθενείς με απώλεια συνείδησης, αντανακλαστικών στελέχους και αναπνοής με επίπεδο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) [57]. Σήμερα είναι

παγκόσμια αποδεκτό ότι η σωστή ερμηνεία της αξονική τομογραφίας εγκεφάλου από εξειδικευμένο επιστήμονα, η οποία είναι ουσιώδης για τον καθορισμό της αιτιολογίας του εγκεφαλικού θανάτου, καθώς και η κλινική νευρολογική εξέταση αποτελούν τις πλέον αξιόπιστες μεθόδους ορισμού του. Πρώτα όμως θα πρέπει να αποκλειστούν άλλες καταστάσεις και δεδομένα που μπορεί να προκαλέσουν σύγχυση στην κλινική εκτίμηση όπως οι σοβαρές οξεοβασικές διαταραχές, ηλεκτρολυτικές και ενδοκρινολογικές διαταραχές, σοβαρή υποθερμία, απουσία υπότασης, απουσία φαρμακευτικής τοξίκωσης, δηλητηρίασης ή/και δράσης νευρομυϊκών αγωνιστών, το locked-in syndrome από καταστροφή της βάσης της γέφυρας ως αποτέλεσμα εμβολής της βασικής αρτηρίας κ.ά. [58].

Σε περιπτώσεις εγκεφαλικού θανάτου, κατά τις οποίες νομικοί ή ηθικοί λόγοι επιβάλλουν τη συνέχιση της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, αυτό που συνήθως ακολουθεί είναι η ανάγκη διατήρησης της αρτηριακής πίεσης με ινότροπα φάρμακα, καρδιακές αρρυθμίες, ελάττωση του κλάσματος εξώθησης και ελάττωση της στεφανιαίας παροχής αίματος καθώς επίσης και δομικές βλάβες του μυοκαρδιακού ιστού [59].

## **Μηχανισμός και Παθοφυσιολογία των κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων**

### **i. Φυσικές δυνάμεις**

Ο τύπος, η κατεύθυνση, η ένταση και η διάρκεια των δυνάμεων, όλα συνεισφέρουν στα χαρακτηριστικά και στη βαρύτητα της τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης. Οι δυνάμεις μπορεί να είναι γωνιώδεις, περιστροφικές ή δυνάμεις συνάφειας [38,40].

Ακόμα και σε απουσία πρόσκρουσης, σημαντική επιτάχυνση ή επιβράδυνση της κεφαλής μπορεί να προκαλέσει τραυματική εγκεφαλική βλάβη. Ωστόσο τις περισσότερες φορές υπεύθυνος είναι ο συνδυασμός σύγκρουσης και επιτάχυνσης. Το βίαιο κούνημα ενός βρέφους, το λεγόμενο σύνδρομο του σειομένου βρέφους, εκδηλώνεται ως διάχυτη βλάβη. Βλάβη μπορεί να προκληθεί κάτω από το σημείο της πρόσκρουσης, ή μπορεί να συμβεί στην αντίθετη πλευρά (κάκωση εξ αντιτυπίας) [38,40].

### **ii. Πρωτοπαθής και δευτεροπαθής βλάβη**

Ένα μεγάλο ποσοστό ανθρώπων που πεθαίνουν εξαιτίας κάποιου είδους κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης, δεν αποβιούν επιτόπου, αλλά μέρες έως εβδομάδες μετά το συμβάν. Αντί να βελτιώνονται μετά την είσοδο στο νοσοκομείο, σε 40% των ασθενών με

τραυματική εγκεφαλική βλάβη, παρατηρείται επιδείνωση. Η πρωτοπαθής εγκεφαλική βλάβη (η βλάβη που συμβαίνει τη στιγμή της κάκωσης όταν οι ιστοί και τα αγγεία διατείνονται, συμπιέζονται και ρήγνυνται) δεν επαρκεί για να εξηγήσει αυτή την επιδείνωση. Μάλλον προκαλείται από τη δευτεροπαθή βλάβη, ένα σύμπλεγμα κυτταρικών και βιοχημικών διαδικασιών που ξεκινούν λεπτά έως μέρες μετά την κάκωση (Πίνακες 2, 3). Αυτές οι δευτερογενείς διαδικασίες μπορούν να επιδεινώσουν δραματικά τη βλάβη που προκαλείται από την κάκωση και ευθύνονται για το μεγαλύτερο ποσοστό των θανάτων από τραυματική εγκεφαλική βλάβη που συμβαίνουν στα νοσοκομεία [24].

Στη δευτερογενή βλάβη περιλαμβάνεται ρήξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, απελευθέρωση παραγόντων που προκαλούν φλεγμονή, υπερβολική απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών, είσοδος ασβεστίου και νατρίου στο εσωτερικό των νευρώνων και δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων. Τραυματισμένοι νευράξονες στη λευκή ουσία του εγκεφάλου μπορεί να διαχωριστούν από το κυτταρικό σώμα σαν αποτέλεσμα της δευτερογενούς βλάβης, με συνέπεια το θάνατό τους. Άλλοι παράγοντες της δευτερογενούς βλάβης είναι αλλαγές στην αιματική ροή του εγκεφάλου. Ισχαιμία (ανεπαρκής αιματική ροή), εγκεφαλική υποξία (ανεπάρκεια οξυγόνου στον εγκέφαλο), εγκεφαλικό οίδημα (πρήξιμο του εγκεφάλου) και αυξημένη ενδοκράνια πίεση (η πίεση στο εσωτερικό του κρανίου). Η ενδοκράνια πίεση μπορεί να αυξηθεί εξαιτίας του οιδήματος ή της επίπτωσης που μπορεί να έχει μια μάζα, όπως μια αιμορραγία. Σαν αποτέλεσμα, η πίεση της αιματικής ροής του εγκεφάλου μειώνεται, με συνέπεια την ισχαιμία. Όταν η πίεση στο εσωτερικό του κρανίου αυξάνεται τόσο πολύ, μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλικό θάνατο ή εγκολεασμό, κατά τον οποίο μέρη του εγκεφάλου στραγγαλίζονται μέσα από οστέινες δομές του κρανίου [24,38,40].

Φαίνεται ότι οι εγκεφαλικές βλάβες σε μοριακό επίπεδο συνδέονται με τη μεταβολή της ροής του αίματος μετά από εγκεφαλική κάκωση, με τον παθολογικό μεταβολισμό της γλυκόζης, με την παραγωγή μεγάλης ποσότητας γλουταμινικού οξέος καθώς και με την παθολογική ροή των ιόντων. Σύμφωνα με τα δεδομένα των ερευνών, η εγκεφαλική αιματική ροή μειώνεται αισθητά μετά από εγκεφαλική βλάβη. Η μείωση της ροής είναι ανάλογη της βαρύτητας της κάκωσης. Αντιρροπιστικά, το προτριχοειδικό εγκεφαλικό δίκτυο έχει τη δυνατότητα να συστέλλεται και να διαστέλλεται ανάλογα με τη συστηματική αρτηριακή πίεση (αυτορρυθμιστικός μηχανισμός πίεσης) και ανάλογα με την PO<sub>2</sub> και την PCO<sub>2</sub> (χημικός αυτορρυθμιστικός μηχανισμός). Οι εγκεφαλικές κακώσεις επηρεάζουν και τους δύο αυτούς μηχανισμούς. Η μεγάλης βαρύτητας κάκωση που μπορεί

να προκαλέσει κώμα μειώνει την εγκεφαλική αιματική ροή μέχρι και 50% τις πρώτες 12 ώρες μετά την κάκωση. Στη συνέχεια βέβαια έχουμε αύξηση της ροής και αντιδραστική υπεραϊμία. Παρόλα αυτά, σε ασθενείς που βρίσκονται σε κώμα η ροή του αίματος παραμένει κάτω του φυσιολογικού για ημέρες, ακόμα και εβδομάδες μετά την κάκωση. Οι αναερόβιες συνθήκες οι οποίες δημιουργούνται καθιστούν τον εγκέφαλο αδύναμο να ανταπεξέλθει στις αυξημένες μεταβολικές του ανάγκες. Επίσης υπάρχει αυξημένη τάση δημιουργίας θρόμβων, ιδιαίτερα στα τριχοειδικά αγγεία, με αποτέλεσμα την περαιτέρω μείωση παροχής οξυγόνου [60-62].

Μελέτες έχουν δείξει ότι η κατανάλωση γλυκόζης αυξάνεται ραγδαία άμεσα μετά την κάκωση για ένα χρονικό διάστημα που κυμαίνεται από 30 λεπτά έως και 4 ώρες μετά την κάκωση. Στη συνέχεια ακολουθεί μια πτώση στο μεταβολισμό της χρονικής διάρκειας 5 έως 10 ημερών. Η αυξημένη γλυκόλυση, επειδή γίνεται υπό αναερόβιες συνθήκες, προκαλεί αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος. Επίσης, λόγω της έλλειψης οξυγόνου έχουμε μείωση της παραγωγής τριφωσφορικής αδενοσύνης (ATP) από τον καταβολισμό της γλυκόζης, γεγονός που αυξάνει ακόμα περισσότερο τη συγκέντρωση γαλακτικού οξέος. Έτσι, η οξέωση που προκαλείται είναι πιθανόν να παίζει ρόλο στην καταστροφή των μεμβρανών των νευρικών κυττάρων, στη διαταραχή της κυτταρικής λειτουργίας καθώς επίσης και στην διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού με αποτέλεσμα τη δημιουργία οιδήματος. Ιδιαίτερα στις βαριές εγκεφαλικές κακώσεις λόγω της γαλακτικής οξέωσης, εκτός από την καταστροφή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού αυξάνεται κατακόρυφα και η παραγωγή του εγκεφαλονωτιαίου υγρού με αποτέλεσμα την αύξηση του εγκεφαλικού οιδήματος [63,64].

Η καταστροφή των νευρώνων προκαλεί αυξημένη απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος που είναι ο κύριος νευροδιαβιβαστής του κεντρικού νευρικού συστήματος. Το γλουταμινικό οξύ με τη σειρά του προκαλεί αυξημένη έξοδο καλίου στον εξωκυττάριο χώρο λόγω διαταραχής της λειτουργίας της αντλίας καλίου. Το γλουταμινικό οξύ λόγω της νευροδιαβιβαστικής του δράσης προκαλεί εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα τη διαταραχή της λειτουργίας της αντλίας. Επίσης η έξοδος του καλίου προκαλείται και απευθείας λόγω της καταστροφής της μεμβράνης των εγκεφαλικών κυττάρων στα σημεία του εγκεφάλου που έχουν υποστεί θλάση ή αιμορραγία. Σε περιπτώσεις ελαφρών και σε κάποιες περιπτώσεις μέσω εγκεφαλικών κακώσεων τα νευρογλοιακά κύτταρα του εγκεφάλου επανααρροφούν τα ιόντα καλίου παίζοντας αντιροπιστικό ρόλο. Παρόλα αυτά, σε αυξημένης βαρύτητας εγκεφαλικές κακώσεις η

αύξηση είναι τόσο ραγδαία που ξεπερνάει τις δυνατότητες του αντιρροπιστικού μηχανισμού των νευρογλοιακών κυττάρων. Έχουν εκφραστεί απόψεις από ερευνητές ότι τα συγκεκριμένα ιόντα ίσως να αυξάνουν τις ενεργειακές ανάγκες προκαλώντας περαιτέρω αναερόβια γλυκόλυση τις πρώτες μετατραυματικές ώρες συνεπικουρώντας στην αύξηση της συγκέντρωσης γαλακτικού οξέος [62-64].

Ένας άλλος σημαντικός ρόλος που παίζει το γλουταμινικό οξύ είναι ότι προκαλεί την αύξηση της διαπερατότητας της μεμβράνης στα ιόντα ασβεστίου. Τα ιόντα ασβεστίου σηματοδοτούν το θάνατο των εγκεφαλικών κυττάρων, ενεργοποιώντας ένζυμα όπως οι φωσφολιπάσες, οι ενδονουκλεάσες, η καλικρεΐνη, το πλασμινογόνο, οι πρωτεϊνοκινάσες και οι συνθετάσες του νιτρικού οξέος. Λόγω της ενεργοποίησης αυτής έχουμε αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου και αποδιοργάνωση του κυτταρικού σκελετού με αποτέλεσμα τον κυτταρικό θάνατο. Παρόλο που η αυξημένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση των ιόντων ασβεστίου δεν προκαλεί πάντα κυτταρικό θάνατο, αυξάνει σε τόσο μεγάλο βαθμό τη μιτοχονδριακή δραστηριότητα των κυττάρων που τα καθιστά ανίκανα να ανταποκριθούν σε οποιαδήποτε επιπλέον ενεργειακή ανάγκη, όπως συμβαίνει κατά τη διάρκεια των δευτεροπαθών εγκεφαλικών βλαβών [24,65]. Άλλο ιόν που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ιοντικής ισορροπίας του τραυματισμένου εγκεφαλικού κυττάρου είναι το μαγνήσιο. Έχει αποδειχτεί σε, πειραματικά μοντέλα αλλά και στον άνθρωπο ότι η συγκέντρωση του μειώνεται για μια χρονική διάρκεια ως και 4 ημερών μετά την κάκωση. Το μαγνήσιο παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ακεραιότητας της έσω μιτοχονδριακής μεμβράνης και στη σωστή λειτουργία της αντλίας απελευθέρωσης της τριφωσφορικής αδενοσίνης. Επίσης, ρυθμίζει τη διαπερατότητα των αντλιών καλίου και ασβεστίου καθώς και τη συγκέντρωση των φορέων των συγκεκριμένων ιόντων [65-68].

Από όλα αυτά αποδεικνύεται ότι οι αντιδράσεις σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο στον τραυματισμένο εγκέφαλο έχουν τη μορφή καταρράκτη. Αυτό είναι κάτι στο οποίο συμφωνούν όλοι οι ερευνητές. Ωστόσο υπάρχουν διαφωνίες στο αν τα παραγόμενα προϊόντα από τις αλυσιδωτές αντιδράσεις διαδραματίζουν θετικό ή αρνητικό ρόλο ως προς την επιβίωση. Υπάρχουν για παράδειγμα ερευνητές που υποστηρίζουν ότι το παραγόμενο γαλακτικό οξύ αποτελεί ένα επιπλέον ενεργειακό υπόστρωμα με σημαντικό θετικό ρόλο στην επιβίωση του τραυματισμένου εγκεφαλικού κυττάρου, ενώ από έρευνες έχει αποδειχτεί ότι η αυξημένη συγκέντρωση γαλακτικού οξέος συνδέεται στατιστικά με αυξημένη επιβίωση μετά από εγκεφαλική κάκωση [69-71].

## Επιπλοκές της κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης

Οι Επιπλοκές της κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης μπορεί να εμφανιστούν άμεσα μετά την κάκωση, κατά τη διάρκεια της νοσηλείας αλλά ακόμα και μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα από πέρας της θεραπείας του ασθενούς.

Συνηθέστερες επιπλοκές είναι:

- Η μετατραυματική επιληψία, η οποία διαχωρίζεται ανάλογα με το χρόνο εμφάνισης σε άμεση όταν εμφανίζεται το πρώτο 24ωρο, πρόιμη όταν εμφανίζεται εντός 2 ως 7 ημερών και όψιμη όταν εμφανίζεται μετά την πρώτη βδομάδα. Παράγοντες που υποβοηθούν την εμφάνιση της είναι ο αλκοολισμός και η παρουσία ιστορικού πριν από το χτύπημα.
- Ο υδροκέφαλος που διαχωρίζεται σε επικοινωνών και μη επικοινωνών. Ο επικοινωνών υδροκέφαλος παρουσιάζεται δευτεροπαθώς λόγω απόφραξης στο κοιλιακό σύστημα με αποτέλεσμα το εγκεφαλονωτιαίο υγρό να εξέρχεται της τέταρτης κοιλίας ενώ ο μη επικοινωνιακός υδροκέφαλος, που είναι και ο πιο συνηθισμένος μετά από εγκεφαλική κάκωση, εμφανίζεται λόγω απόφραξης στον υπαραχνοειδή χώρο.
- Άλλη επιπλοκή είναι η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση.
- Η σπαστικότητα αποτελεί επίσης επιπλοκή της εγκεφαλικής κάκωσης. Η σπαστικότητα απαντά μετά από βλάβη των ανώτερων κινητικών νευρώνων, ενώ η δυσκαμψία μετά από κάκωση των βασικών γαγγλίων.
- Ευρύ φάσμα διαταραχών μπορεί να προκύψει από το γαστρεντερικό σωλήνα όπως έλκος, γαστρορραγία και δυσφαγία ενώ από το ουροποιητικό σπασμός της ουρήθρας, ουρολοιμώξεις και ακράτεια.
- Οι εγκεφαλικές κακώσεις επίσης συνδέονται με μια μεγάλη ποικιλία ψυχιατρικών διαταραχών όπως είναι η μετατραυματική ψύχωση, η κατάθλιψη, η μανία, οι μετατραυματικές αγχωτικές διαταραχές αλλά και οι γνωστικές διαταραχές [72, 73].



## ΔΙΑΤΙΤΡΑΙΝΟΥΣΑ (ΑΝΟΙΧΤΗ) ΚΕΚ

Είναι η κάκωση που έχει ως αποτέλεσμα τη λύση της ιστικής συνέχειας όλων των στρωμάτων από το τριχωτό της κεφαλής έως τις μήνιγγες του εγκεφάλου με συνέπεια την επικοινωνία του παρεγχύματος με το περιβάλλον και προκαλούνται, συνήθως, από πυροβόλα όπλα, από θλών όργανο, θλώντα και τέμνοντα ή νύσσοντα και τέμνοντα όργανα (μαχαίρια, τσεκούρια κλπ.) καθώς επίσης είναι αποτέλεσμα πτώσεων εξ ύψους ή εξ'ιδίου ύψους και οδικών τροχαίων ατυχημάτων [39,40].

Οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις τοπογραφικά διακρίνονται σε:

**Τραύματα του τριχωτού της κεφαλής:** Θλαστικό τραύμα αποτελεί η λύση της συνέχειας του δέρματος και του υποδορίου ιστού και μερικές φορές και της επικρανίου απονεύρωσης, η οποία συμβαίνει από τα πάσης φύσεως τροχαία ή μη ατυχήματα. Αντιμετωπίζονται συνήθως με χειρουργική περιποίηση και συρραφή, αλλά πάντοτε δεν υπάρχει εφησυχασμός για το ενδεχόμενο βαρύτερης υποκείμενης βλάβης. Κεφαλαιμάτωμα είναι η συγκέντρωση αίματος κάτω από το δέρμα και πάνω από το οστό [39,40].

**Κατάγματα κρανίου:** Τα κατάγματα του κρανίου είναι η λύση της συνέχειας της οστικής δομής του κρανίου από πλήξη της κεφαλής πάνω σε σταθερό αντικείμενο ή από πλήξη με βαρύ αντικείμενο. Κάταγμα του εγκεφαλικού κρανίου μπορεί να υφίσταται χωρίς λύση της συνέχειας του δέρματος. Οι συνυπάρχουσες κακώσεις είναι συνήθως θλαστικά τραύματα τριχωτού κεφαλής [39,40,74-76].

Διακρίνονται σε κατάγματα θόλου ή βάσης του κρανίου, ανοικτά ή κλειστά (αν υπάρχει ή όχι επικοινωνία με την ατμόσφαιρα), ρωγμώδη, αστεροειδή, και εμπιεστικά. Εάν έχουν παρεκτόπιση και προκαλούν πίεση της υποκείμενης εγκεφαλικής ουσίας ονομάζονται εμπιέσματα. Όσον αφορά στην αντιμετώπιση των καταγμάτων όταν αυτά δεν πιέζουν την υποκείμενη εγκεφαλική ουσία δεν χρειάζονται ανάταξη - χειρουργική αντιμετώπιση. Τα εμπιεσματικά κατάγματα όμως χρειάζονται χειρουργική αντιμετώπιση. Όλοι οι ασθενείς με κάταγμα κρανίου χρειάζονται εισαγωγή και παρακολούθηση εντός του νοσοκομείου τουλάχιστον για 3-5 μέρες για τον κίνδυνο ανάπτυξης εγκεφαλικού αιματώματος [39,40].

Τα κατάγματα κρανίου κατατάσσονται σε:

- ❖ Γραμμοειδή: Είναι συχνά και δεν χρειάζονται ιδιαίτερη θεραπεία. Είναι απαρεκτόπιστα, συχνότερα συνοδεύονται από επισκληρίδιο και πιο σπάνια από υποσκληρίδιο αιμάτωμα. Ο ασθενής χρήζει παρακολούθησης για 24-48 ώρες για την πιθανότητα ανάπτυξης νευρολογικών διαταραχών ως αποτέλεσμα δευτεροπαθούς ενδοεγκεφαλικού αιματώματος.
- ❖ Εμπιεστικά: Είναι αποτέλεσμα κακώσεως χαμηλής ταχύτητας όπως σε χτύπημα από μικρό αντικείμενο. Συνοδεύονται από τρώση της σκληρός μήνιγγας ή του εγκεφαλικού παρεγχύματος και χρήζουν χειρουργικής αντιμετώπισης.
- ❖ Κατάγματα βάσεως: Είναι σημαντικοί δείκτες της βαρύτητας της κάκωσης. Η διάγνωση τίθεται σε κλινικό επίπεδο από την παρουσία: α) Ωτόρροιας ή ρινόρροιας, β) υποδορίου αιματώματος στην περιοχή της μαστοειδούς απόφυσης, “Battle sign”, γ) αμφοτερόπλευρων περιοφθαλμικών εκχυμώσεων, “Raccoon eye” και δ) Αιμοτύμπανου χωρίς άμεση πλήξη. Πνευμοεγκέφαλος υποδηλώνει την παρουσία κατάγματος στους παραρρίνιους κόλπους ή στις μαστοειδείς κυψέλες. Εμφύσημα οφθαλμικού κόγχου υποδεικνύει κάταγμα στο τετρημένο πέταλο του ηθμοειδούς οστού ή στο έδαφος του οφθαλμικού κόγχου [39,40].

Όταν υπάρχει διαρροή ENY υπάρχει σοβαρός κίνδυνος εμφάνισης μηνιγγίτιδας. Συνήθως είναι αποτέλεσμα καταγμάτων των παραρρίνιων κοιλιοτήτων ή των μαστοειδή κυψελών με τρώση της σκληράς μήνιγγας και εκροή ENY από τη μύτη ή το αυτί. Τα κατάγματα της βάσεως του κρανίου είναι από τις συχνότερες αιτίες τραυματισμού νεύρων και αγγείων, ιδίως όταν επεκτείνονται δια μέσου του καρωτιδικού καναλιού στο σώμα του σφηνοειδούς οστού. Κατάγματα κοντά στις πρόσθιες κλινοειδείς αποφύσεις ή στο κλινοκαρωτιδικό κανάλι μπορεί να προκαλέσουν τραυματισμό του οπτικού νεύρου ή της έσω καρωτίδας αρτηρίας. Διαχωριστικά ανευρύσματα της σπονδυλικής αρτηρίας αφορούν το άπω τμήμα αυτής και συνοδεύονται από κατάγματα βάσεως κρανίου ή αυχενικών σπονδύλων. Σε κατάγματα λιθοειδούς εκτός από τον κίνδυνο τραυματισμού του προσωπικού και ακουστικού νεύρου υπάρχει κίνδυνος διακοπής της συνέχειας των ακουστικών οσταρίων στο μέσο ους [39,40,74-76].

# **ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΙΣ ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΚΑΚΩΣΕΙΣ**

## **ΣΥΓΧΡΟΝΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΝΕΥΡΟ-ΠΑΡΑΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**

Νεότερες μέθοδοι νευρο-παραμέτρησης (όπως μέτρηση ενδοκράνιας πίεσης και ιστικού οξυγόνου, μικροδιύλιση, βιοχημικοί δείκτες εγκεφαλικής βλάβης), δηλαδή καταγραφής-μέτρησης των ζωτικών και ενδοκράνιων παραμέτρων, προσφέρουν πρόσθετα δεδομένα αξιολόγησης της εγκεφαλικής τραυματικής παθολογίας. Μικροκαθετήρες που εμφυτεύονται μέσα στο εγκεφαλικό παρέγχυμα, προσδίδουν με ακρίβεια τον προσδιορισμό της ενδοκράνιας πίεσης ιδιαίτερα σημαντική για τη βαρύτητα του εγκεφαλικού οιδήματος, του ιστικού οξυγόνου στις περιπτώσεις εγκεφαλικής ισχαιμίας, του διοξειδίου του άνθρακα και του pH, της εγκεφαλικής θερμοκρασίας, της εγκεφαλικής συγκέντρωσης γλυκερόλης, καθώς και του πηλίκου εγκεφαλικής συγκέντρωσης πυροσταφυλικού και γαλακτικού οξέος, δείκτες που αφορούν τη μεταβολική κατάσταση του εγκεφαλικού ιστού. Οι παράμετροι αυτοί λοιπόν, όταν επιδεινωθούν, αποτελούν πρώιμους δείκτες εγκεφαλικής ισχαιμίας (αναερόβιου μεταβολισμού) και συνεπώς κακής έκβασης του τραυματία με βαρεία ΚΕΚ. Έχει αποδειχθεί από πρόσφατες μελέτες ότι η διαταραχή του επιπέδου ορισμένων πρωτεϊνών στο αίμα και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με βαρύτερη έκβαση [77-80].

### **Αστρογλοιακή πρωτεΐνη S100B**

Η S100B πρωτεΐνη περιγράφηκε πρώτη φορά από τον Moore το 1965 και έλαβε το όνομά της από την ικανότητα της να διαλύεται σε διάλυμα 100% κορεσμένου θειικού αμμωνίου, σε ουδέτερο pH [81]. Απομονώθηκε από εγκέφαλο βοοειδών και χαρακτηρίστηκε ειδική για την μελέτη του εγκεφάλου. Η S100B πρωτεΐνη ανήκει στην οικογένεια των πρωτεϊνών S100 (S100 πρωτεΐνη δέσμησης ιόντων ασβεστίου) που εμπλέκονται σε μια ποικιλία ασβεστο-εξαρτώμενων, μερικώς διασαφηνισμένων, δραστηριοτήτων [82].

Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωρισθεί τουλάχιστον 20 διαφορετικές S-100 πρωτεΐνες, με M.B. 9-12 kDa η καθεμία. Μοιράζονται διάφορου βαθμού ομολογία (25-60%) στην ακολουθία των αμινοξέων τους ενώ έχουν δύο διαφορετικές θέσεις δέσμησης ιόντων Ca<sup>2+</sup> (EF-hands:helix-loop-helix) [83].

Αυτή η δέσμευση των ιόντων  $Ca^{2+}$  προκαλεί δομικές αλλαγές (ανωμαλίες) σε ολόκληρο το μόριο της πρωτεΐνης S-100 με αποτέλεσμα αυτή να εμπλέκεται σε περαιτέρω βιολογικές δραστηριότητες. Άλλα μέλη της οικογένειας των S-100 πρωτεϊνών φαίνεται να δεσμεύουν άλλα ιόντα όπως  $Zn^{2+}$  και  $Cu^{2+}$  τα οποία να έχουν ξεχωριστό ρυθμιστικό ρόλο, από το  $Ca^{2+}$ , και για άλλες βιολογικές δραστηριότητες της πρωτεΐνης. Μεταξύ των σπονδυλωτών ειδών οι πρωτεΐνες S-100 διατηρούν, σε σημαντικό βαθμό, τη σύνθεση των αμινοξέων τους [84].

Οι S-100 πρωτεΐνες συναντώνται ως ομο- ή ετερο-διμερών με M.B. 21 kDa και απαρτίζονται ανοσολογικά από δύο ξεχωριστές υπομονάδες, την α και την β αλυσίδα. Αυτές, μεταξύ τους συνδυάζονται για να παράγουν την αα μορφή (S-100αα), την αβ μορφή (S-100α) και την ββ μορφή (S-100β). Οι ισόμορφες αβ και ββ συνηθέστερα συναντώνται στα αστρογλοιακά κύτταρα του ΚΝΣ και αναφέρονται ως πρωτεΐνη S-100β (βήτα) ειδική για τον εγκέφαλο [85-87].

Με την αναγνώριση, το 1995, της χρωμοσωμικής θέσης των 9 μελών της οικογένειας των πρωτεϊνών S-100, στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 1 (1q21), η α αλυσίδα μετονομάστηκε ως S-100A1 και εδράζεται στο χρωμόσωμα 1 και η β αλυσίδα μετονομάστηκε ως S-100B και εδράζεται στο χρωμόσωμα 21 [88].

Στο νευρικό σύστημα οι μορφές ββ και αβ, πλέον χαρακτηρίζονται ως S-100BB (ομοδιμερές) και ως S-100A1B (ετεροδιμερές) και αναφέρονται ως S-100B πρωτεΐνη [89].

Η S-100B πρωτεΐνη ανευρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες στα γλοιακά κύτταρα του ΚΝΣ (κεντρικού νευρικού συστήματος) και του ΠΝΣ (περιφερικού νευρικού συστήματος) κυρίως στα αστροκύτταρα και στα κύτταρα του Schwann ενώ εκφράζεται σε πολύ μικρές ποσότητες στα μελανοκύτταρα, στα κύτταρα του Langerhans, στα θυλακίωδη κύτταρα της αδενούποψης, στα κύτταρα του Leydig και στα χονδροκύτταρα, ενώ στα κύτταρα του λιπώδους ιστού ανευρίσκεται σχετικά σε λίγο μεγαλύτερες συγκεντρώσεις [90].

Σημαντικές είναι οι ενδοκυττάρειες δραστηριότητες της πρωτεΐνης S-100 οι οποίες αφορούν την αναστολή φωσφορυλίωσης πρωτεϊνών, την αναστολή της συγκέντρωσης των συστατικών του κυτταροσκελετού, την επαγωγή ενζυμικών δραστηριοτήτων, την αλληλεπίδραση με παράγοντες μεταγραφής, τη συμμετοχή στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, στην κυτταρική διαφοροποίηση, στη δομική οργάνωση των μεμβρανών, στην ομοίωση του ενδοκυττάρου  $Ca^{2+}$  και στην προστασία από οξειδωτικούς βλαπτικούς παράγοντες [91]. Αναφορικά με τον εξωκυττάριο ρόλο της θεωρείται ότι εκκρίνεται από τα αστροκύτταρα ως

κυτοκίνη, η οποία όταν βρίσκεται σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις μπορεί να έχει νευροτροφικό ρόλο στην ανάπτυξη, την αναγέννηση και την αποκατάσταση του νευρώνα μετά από τραυματισμό ενώ σε υψηλές συγκεντρώσεις μπορεί να επάγει μηχανισμούς απόπτωσης και κυτταρικού θανάτου κατά τη συμμετοχή της στη παθοφυσιολογία των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων [92]. Αύξηση της γονιδιακής έκφρασης της πρωτεΐνης S-100 έχει συσχετιστεί τόσο με το σύνδρομο Down (τρισωμία 21: η πρωτεΐνη S-100 κωδικοποιείται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 21) όσο και με τη νόσο του Alzheimer (φλεγμονώδης διεργασία η οποία υφίσταται φαινόμενα χρόνια γλοιώσης). Τα αυξημένα επίπεδα της S-100B μετά από εγκεφαλική βλάβη (ΚΕΚ ή ΑΕΕ) είναι απότοκος της απάντησης των αστροκυττάρων στο γεγονός ή μπορεί ακόμη να είναι αποτέλεσμα αστρογλοιακού θανάτου [93]. Δεν γνωρίζουμε ωστόσο αν η άμεση αύξηση των επιπέδων της S-100B αίματος επέρχεται από την ικανότητά της να διαπερνά τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό, λόγω του μικρού Μ.Β. της, ή είναι αποτέλεσμα της ρήξης του ίδιου του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού όπως αυτή προκλήθηκε από την εγκεφαλική βλάβη [94]. Μπορεί ωστόσο να οφείλεται η άμεση άνοδός της και στην απελευθέρωσή της από το ENY κατά την απορρόφησή του από τους ενδοκράνιους φλεβώδεις κόλπους [94].

Η S-100B μπορεί να μετρηθεί στο ENY, το αίμα και το αμνιακό υγρό με ανοσολογικές δοκιμασίες (RIA, ELISA, PCR). Μεταβολίζεται και αποβάλλεται από τους νεφρούς. Ο βιολογικός χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 3 ώρες, η συγκέντρωση της πρωτεΐνης στο αίμα δεν διαφέρει μεταξύ των δύο φύλων και δεν σχετίζεται με την ηλικία. Τιμές μεταξύ 0,15 και 0,5 μg/L θεωρούνται οριακές ενώ τιμές άνω του 0,5 μg/L θεωρούνται παθολογικές [95].

Σύμφωνα με μελέτες αποδεικνύεται η αύξηση των επιπέδων της S-100B σε ασθενείς με ελαφρά κάκωση κεφαλής με μεταδιασειστικά ενοχλήματα και νευρο-ψυχολογική δυσλειτουργία καθώς επίσης και σε βαρείες ΚΕΚ κατά τις οποίες επιβεβαιώνεται η μεγάλη χρησιμότητα της S-100B ως βιοχημικού δείκτη εκτίμησης της κλινικής και απεικονιστικής βαρύτητας αλλά και της έκβασης του ασθενούς με βαρεία ΚΕΚ. Η μεγάλη ειδικότητα του δείκτη για το νευρικό ιστό, η ταχεία άνοδός του στο αίμα μετά από εγκεφαλική βλάβη, η διαθεσιμότητα μεθόδων υπολογισμού του στον ορό αίματος και τα θετικά αποτελέσματα των μέχρι σήμερα μελετών προσδίδουν στην S-100B έναν ξεχωριστό ρόλο ως βιοχημικό εργαλείο [96,97].

## **Γλοιακή ινιδώδη όξινη πρωτεΐνη- GFAP (glial fibrillary acidic protein)**

Τα αστρογλοιακά κύτταρα αποτελούν έναν υπότυπο των νευρογλοιακών κυττάρων του κεντρικού νευρικού συστήματος. Διαθέτουν χαρακτηριστική αστεροειδή μορφολογία. Οι πολυάριθμες προεκβολές περιβάλλουν τις συνάψεις των νευρώνων. Πολλοί διαφορετικοί τύποι αστροκυττάρων υπάρχουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα συμπεριλαμβανομένων των ινωδών (fibrous) στην λευκή ουσία, πρωτοπλασματικών (protoplasmic) στη φαιά ουσία, και ακτινωτών (radial) αστροκυττάρων, τα οποία συμμετέχουν κυρίως στην διαδικασία της νευρωνικής μετανάστευσης κατά την εμβρυική ανάπτυξη. Τα αστροκύτταρα αναφέρονται ως υποστηρικτικά κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος των θηλαστικών [1,3,98]. Σύγχρονες μελέτες όμως ερευνούν την πιθανότητα τα αστροκύτταρα να κατέχουν περισσότερο ενεργό ρόλο στην επεξεργασία των νευρικών σημάτων από ότι πίστευαν παλαιότερα και με αυτό τον τρόπο να αποτελέσουν νέα θεραπευτική προσέγγιση ορισμένων νευρολογικών ασθενειών [99].

Τα αστρογλοιακά κύτταρα ταυτοποιούνται εύκολα με ανοσοϊστοχημική χρώση διότι τα περισσότερα εκφράζουν έντονα την πρωτεΐνη νηματίων ενδιάμεσου τύπου III (IF), την GFAP (glial fibrillary acidic protein), η οποία είναι ένα μονομερές μόριο, με βάρος μεταξύ 40 και 53 kDa. Η πρωτεΐνη GFAP ονομάστηκε και απομονώθηκε για πρώτη φορά και χαρακτηρίστηκε από τον Lawrence F. Eng το 1969. Στους ανθρώπους, βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17q21,31 [100].

Η GFAP συναντάται μόνο στα γλοιακά κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος, εκφράζεται από πολλούς τύπους κυττάρων του κεντρικού νευρικού συστήματος συμπεριλαμβανομένων των αστροκυττάρων και των επενδυματικών κυττάρων και χρησιμοποιείται ως κυτταρικός δείκτης γλοιογένεσης. Η GFAP έχει επίσης βρεθεί ότι εκφράζεται σε σπειράματα και στους περιφερικούς ινοβλάστες που λαμβάνονται από τα νεφρά αρουραίου, τα κύτταρα Leydig των όρχεων στα χάμστερ και στους ανθρώπους, ανθρώπινα κύτταρα κερατίνης του δέρματος, τα ανθρώπινα οστεοκύτταρα και χονδροκύτταρα και στα αστεροειδή κύτταρα του παγκρέατος και του ήπατος σε αρουραίους. Το GFAP σχετίζεται στενά με τα άλλα τρία μέλη της οικογένειας IF εκτός του επιθηλιακού τύπου III, τη βιμεντίνη, τη δεσμίνη και την περιφερίνη, τα οποία εμπλέκονται όλα στη δομή και τη λειτουργία του κυτταροσκελετού. Το GFAP θεωρείται ότι βοηθά στη διατήρηση της μηχανικής αντοχής των αστροκυττάρων καθώς και του σχήματος των κυττάρων, αλλά η ακριβής λειτουργία του παραμένει ελάχιστα κατανοητή, παρά τον αριθμό των μελετών που το χρησιμοποιούν ως δείκτη κυττάρων [101-103].

Τα ενδιάμεσα νημάτια τύπου III περιέχουν τρεις τομείς, την κεφαλή, την ράβδο και την ουρά. Η ειδική αλληλουχία DNA για την περιοχή της ράβδου μπορεί να διαφέρει μεταξύ διαφορετικών ενδιάμεσων νημάτων τύπου III, αλλά η δομή της πρωτεΐνης διατηρείται σε μεγάλο βαθμό. Η ράβδος περιστρέφεται γύρω από τη ράβδο ενός άλλου νήματος για να σχηματίσει ένα διμερές, με το NH<sub>2</sub> αμινο-τελικό άκρο και το COOH καρβοξυλικό-άκρο κάθε νήματος ευθυγραμμισμένο. Τα νημάτια τύπου III όπως το GFAP είναι ικανά να σχηματίζουν ομο- και ετερο-διμερή. Το GFAP μπορεί να πολυμεριστεί με άλλες πρωτεΐνες τύπου III. Οι GFAP και άλλες πρωτεΐνες IF τύπου III δεν μπορούν να συναθροιστούν με κερατίνες. Για να σχηματίσουν δίκτυα, τα αρχικά διμερή GFAP συνδυάζονται για να δημιουργήσουν κλιμακωτά τετραμερή, που είναι οι βασικές υπομονάδες ενός ενδιάμεσου νήματος. Δεδομένου ότι τα πεδία ράβδων μόνο *in vitro* δεν σχηματίζουν νήματα, οι μη ελικοειδείς τομείς κεφαλής και ουράς είναι απαραίτητοι για το σχηματισμό νημάτων [104]. Οι περιοχές κεφαλής και ουράς έχουν μεγαλύτερη μεταβλητότητα ακολουθίας και δομής. Παρά αυτήν την αυξημένη μεταβλητότητα, η κεφαλή του GFAP περιέχει δύο συντηρημένες αργινίνες και ένα αρωματικό υπόλειμμα που έχει αποδειχθεί ότι απαιτείται για σωστή συναρμολόγηση [103-104].

Για να σχηματίσουν δίκτυα, τα αρχικά διμερή GFAP συνδυάζονται για να δημιουργήσουν κλιμακωτά τετραμερή, που είναι οι βασικές υπομονάδες ενός ενδιάμεσου νήματος. Δεδομένου ότι τα πεδία ράβδων μόνο *in vitro* δεν σχηματίζουν νήματα, οι μη ελικοειδείς τομείς κεφαλής και ουράς είναι απαραίτητοι για το σχηματισμό νημάτων. Οι περιοχές κεφαλής και ουράς έχουν μεγαλύτερη μεταβλητότητα ακολουθίας και δομής. Παρά αυτήν την αυξημένη μεταβλητότητα, η κεφαλή του GFAP περιέχει δύο συντηρημένες αργινίνες και ένα αρωματικό υπόλειμμα που έχει αποδειχθεί ότι απαιτείται για σωστή συναρμολόγηση [105].

Μελέτες έχουν προσδιορίσει το ποσοστό των αστροκυττάρων να κυμαίνεται από το 20% έως το 40% του συνόλου των γλοιακών κυττάρων. Εκτελούν πλήθος λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένων της βιοχημικής υποστήριξης των ενδοθηλιακών κυττάρων που σχηματίζουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, της παροχής θρεπτικών ουσιών στο νευρικό ιστό, της διατήρησης της ισορροπίας εξωκυτταρικών ιόντων, και ένα ρόλο στη διαδικασία επούλωσης τραυματικών βλαβών του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού [106].

Μια σειρά από μελέτες στη βιβλιογραφία επιβεβαιώνουν τη χρησιμότητά του ως δείκτη εγκεφαλικής παθολογίας στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ενώ άλλες μελέτες επιβεβαιώνουν την αύξηση της GFAP στο αίμα ομάδας ασθενών με βαρεία κρανιοεγκεφαλική κάκωση [107-110].

Με την παρούσα έρευνα πρόκειται να αναδείξουμε, μεταξύ άλλων, τον ρόλο της GFAP στην "επιδιόρθωση" του εγκεφαλικού παρεγχύματος μετά από τραυματισμό, με τη διαμόρφωση των νευρογλοιακών "ουλών".

### **β-Αμυλοειδές πρόδρομης πρωτεΐνης (β-APP, amyloid precursor protein)**

Η APP-πρόδρομη πρωτεΐνη του αμυλοειδούς ανήκει σε τύπου I διαμεμβρανική οικογένεια πρωτεϊνών στην οποία περιλαμβάνονται και οι ομοιάζουσες προς την APP πρωτεΐνες, APLP1 και APLP2 στα θηλαστικά [111] οι οποίες έχουν αρκετές κοινές, συντηρημένες αλληλουχίες στην εξωκυττάρια περιοχή τους, ενώ η αλληλουχία του Αβ-πεπτιδίου είναι μοναδική στην APP. Το γονίδιο της πρωτεΐνης APP βρίσκεται στο χρωμόσωμα 21 [112]. Κατά την διαδικασία ωρίμανσης του mRNA της APP λαμβάνει χώρα μια «εναλλακτική συρραφή» η οποία έχει ως αποτέλεσμα την σύνθεση οκτώ εναλλακτικών ισομορφών της πρωτεΐνης, εκ των οποίων οι κυριότερες τρεις είναι οι APP695, APP751 και APP770 [112]. Το συγκεκριμένο πρωτεϊνικό μόριο έχει εντοπιστεί κυρίως στους νευρώνες και συγκεκριμένα έχει δείχθει η έκφρασή του στις συνάψεις, χωρίς όμως να έχει αποσαφηνιστεί η λειτουργικότητά του μέσα στο κύτταρο. Παρόλα αυτά, αποτελεί εξαιρετικά σημαντικό μόριο, καθώς είναι πρόδρομος του Αβ-πεπτιδίου, το οποίο έχει συσχετιστεί με νευροεκφυλιστικές ασθένειες (αμυλοειδώσεις) [113]. Η ομάδα αυτή των νευροεκφυλιστικών ασθενειών, όπως η αμυλοείδωση, έχει το χαρακτηριστικό του σχηματισμού πρωτεϊνικών συσσωματωμάτων, λόγω μη ορθής πτύχωσης των πρωτεϊνών. Μέσω βιοχημικών διεργασιών σχηματίζονται τα πρωτοϊνίδια, τα οποία έχουν νευροτοξική δράση [114].

Το β-αμυλοειδές είναι κυτταροτοξικό με αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή πρωτεϊνών οξειάς φάσης, προκαλεί την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, αυξάνει την παραγωγή του παράγοντα αύξησης των ινοβλαστών και της IL-1, η οποία μαζί με την IL-6 ως κυτταροκίνες φλεγμονής προάγουν την φλεγμονή στις αμυλοειδικές πλάκες και στη συνέχεια οδηγεί στη διαταραχή των συνάψεων και τον κυτταρικό θάνατο [116,117].

Ο έλεγχος για το βήτα αμυλοειδές (β-αμυλοειδές) στο ENY χρησιμοποιείται για τη διερεύνηση της νόσου Alzheimer και σε περιπτώσεις ασθενών με απώλεια μνήμης. Το β-αμυλοειδές πεπτίδιο, που συσσωρεύεται στον εγκέφαλο ασθενών με νόσο Alzheimer (AD), προκύπτει από την πρωτεόλυση της πρόδρομης αμυλοειδούς πρωτεΐνης (APP), είναι το κύριο συστατικό των νευρωτικών πλακών και σχηματίζεται από την πρόδρομη πρωτεΐνη του



αμυλοειδούς (APP). Οι νευρωτικές πλάκες είναι μικροσκοπικές εστίες εξωκυτταρικών εναποθέσεων β-αμυλοειδούς που απαντούν κυρίως με νηματοειδή μορφή. Το κύριο συστατικό των πλακών είναι το β-αμυλοειδές πεπτίδιο με μήκος 40 (Αβ40) ή 42 (Αβ42) αμινοξέων [118]. Τα δύο αυτά πεπτίδια αποτελούν προϊόντα της πρωτεολυτικής διάσπασης της πρόδρομης πρωτεΐνης του β-αμυλοειδούς πεπτιδίου APP [118]. Το πιο κοινό πεπτίδιο στον ανθρώπινο οργανισμό είναι το Αβ40, ενώ το Αβ42 παρουσιάζεται σε μικρότερο βαθμό αφθονίας [118]. Το Αβ42 όμως είναι το πεπτίδιο το οποίο αφθονεί στις νευρωτικές πλάκες και βρίσκεται σε άμεση συσχέτιση με την νόσο [118]. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το Αβ42 πεπτίδιο πέρα του ότι διαθέτει δυο παραπάνω αμινοξέα, παρουσιάζει και μεγαλύτερο βαθμό υδροφοβικότητας και αυτό αποτελεί και τον βασικό λόγο για τον οποίο έχει την τάση να σχηματίζει ινίδια [11,112]. Παρόλο αυτά και το Αβ40 πεπτίδιο συνεντοπίζεται στις πλάκες μαζί με το Αβ42. Οι νευρωτικές πλάκες περιβάλλονται τόσο από μικρογλιακά κύτταρα όσο και από αστροκύτταρα. Ενώ ο ακριβής χρόνος ανάπτυξης των πλακών παραμένει άγνωστος, είναι αποδεκτό ότι η νευρωτικές πλάκες απαιτούν μεγάλα χρονικά διαστήματα για τον σχηματισμό τους, πιθανώς μήνες ή και χρόνια [118-120].

Τα επίπεδα του β-αμυλοειδούς αντανακλούν στο μεταβολισμό του β-αμυλοειδούς και τον σχηματισμό νευρωτικής πλάκας. Χαμηλά επίπεδα παρατηρούνται στη νόσο Alzheimer και στην άνοια με σωμάτια Lewy ενώ κατά τη φυσιολογική γήρανση, η ήπια γνωστική εξασθένηση χωρίς εξέλιξη σε νόσο Alzheimer, η κατάθλιψη, η νόσος Parkinson και η μη-οξεία αγγειακή εγκεφαλική νόσος, έχουν φυσιολογικά επίπεδα β-αμυλοειδούς [121].

Άλλες παρατηρήσεις δείχνουν ότι η ενεργοποίηση της νευρογλοίας έχει σχέση με απελευθέρωση σε ένα προφλεγμονώδες στάδιο ενός τύπου κυτοκίνης που συμβάλλει στον σχηματισμό της πρόδρομου πρωτεΐνης του β-αμυλοειδούς της APP πρωτεΐνης [122]. Η APP παράγεται σε περισσότερους νευρωνικούς και άλλους ιστούς ενώ το Αβ βρέθηκε στο ENY και στον ορό του αίματος σε φυσιολογικά άτομα. Αν και ο φυσιολογικός ρόλος της APP δεν έχει πλήρως εξακριβωθεί, είναι σαφές ότι το Αβ πρέπει να παίζει ένα κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου Alzheimer [123].

Οι μηχανισμοί με τους οποίους το Αβ μπορεί να συμβάλλει στην εκφύλιση των νευρώνων έγιναν κατανοητοί από τα πειραματικά μοντέλα αμυλοειδικής εναπόθεσης στον εγκέφαλο πειραματόζωων. Σε πειραματόζωα που χορηγήθηκε το συνθετικό Αβ, ανιχνεύθηκε μια έκδηλη κυτταρική ανοσολογική αντίδραση στις περιοχές της αμυλοειδικής εναπόθεσης [124]. Τα αστροκύτταρα ενεργοποιήθηκαν έκδηλα στις περιοχές της αμυλοειδικής εναπόθεσης, δείχνοντας ότι το Αβ μπορεί να διεγείρει την ενεργό γλοιώση,

είτε άμεσα είτε έμμεσα σε περιοχές αμυλοειδικής εναπόθεσης [124]. Οι μεσολαβητικές ουσίες της φλεγμονής, όπως το συμπλήρωμα, η ισταμίνη, η σεροτονίνη, τα λυσοσωματικά ένζυμα, οι κυτοκίνες, τα παράγωγα του αραχιδονικού οξέως, οι προσταγλανδίνες, οι θρομβοξάνες κ.α. παράγονται από τα πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα, τα μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα, τα λεμφοκύτταρα και τα αιμοπετάλια. Τα κύτταρα αυτά παράγουν επίσης τοξικές ουσίες, καθώς και αύξηση των πρωτεϊνών οξείας φάσης της φλεγμονής, όπως σερουλοπλασμίνη, α1 αντιθρυψίνη, α1 αντιχυμοθρυψίνη, C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), συμπλήρωμα C3, ινωδογόνο, κ.α. Οι επιδράσεις της φλεγμονής στη νευροδιαβίβαση (ειδικά του NO, του γλουταμινικού και της ακετυλοχολίνης) που επέρχονται με τη μεσολάβηση κυτταροκινών και άλλων παραγόντων από τα ενεργοποιημένα νευρογλοιακά κύτταρα και ο ρόλος της ενεργοποίησης του συμπληρώματος από το Αβ, φαίνεται ότι είναι οι κύριοι παράγοντες στην εξέλιξη της εκφύλισης [125].

Τα κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα τα οποία φέρουν το CD8 μόριο έχουν την ιδιότητα να καταστρέφουν άλλα κύτταρα που φέρουν στην επιφάνειά τους ξένα μακρομόρια. Τα CD8+ λεμφοκύτταρα (ενεργοποιημένα κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα) συμβάλλουν επίσης στη νευροτοξικότητα που οδηγεί σε ιστική καταστροφή. Από τα CD4 Τ λεμφοκύτταρα τα Th1 βοηθητικά λεμφοκύτταρα παράγουν κυρίως IL-2, ιντερφερόνη-γ (IFN-γ) και παράγοντα νέκρωσης των όγκων-β (TNF-β). Τα κύτταρα αυτά ευοδώνουν τους μηχανισμούς άμυνας ενεργοποιώντας τα μακροφάγα και τα Β λεμφοκύτταρα, ενώ παράλληλα πιστεύεται ότι ασκούν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων [126]. Οι κυτοκίνες όπως ο TNF-α, η IL-β και η IL-6 μπορεί να είναι άμεσα κυτταροτοξικές, όταν παράγονται συνεχώς σε υψηλές συγκεντρώσεις. Μπορούν τότε να διεγείρουν επίσης τη σύνθεση του β-APP, ή μπορούν, σε συνδυασμούς όπως αυτό του TNF-α η της IL-β με την IFN-γ, να διεγείρουν την παραγωγή των Αβ πεπτιδίων [127].

Αρκετές από αυτές τις πρωτεΐνες, όπως η α1-αντιχυμοθρυψίνη, η απολιποπρωτεΐνη Ε, και παράγοντες του συμπληρώματος, συνδέονται με το Αβ και θεωρούνται παθολογικοί συνοδοί που προάγουν την ινιδική δημιουργία του Αβ. Η ινιδική διαμόρφωση του Αβ είναι σημαντική για τις ιδιότητές του ως προαγωγός της φλεγμονής. Παράγωγα γλοίας όπως η IL-1β και ο TNF-α μπορούν να προκαλέσουν τη σύνθεση των περισσότερων από αυτές τις πρωτεΐνες που συνδέονται με Αβ στα αστροκύτταρα, στη μικρογλοία ή στους νευρώνες. Για το λόγο αυτό, η χρόνια παραγωγή στον εγκέφαλο των κυτταροκινών που προάγουν τη φλεγμονή, είναι πιθανό να διατηρήσει μια διαρκή οξεία- φάση έκκρισης πρωτεϊνών, η οποία βοηθά στη δημιουργία των Αβ ινιδίων [128]. Η Ιντερλευκίνη 1 (IL-1) διεγείρει την

σύνθεση της APP και των αμυλοειδικών της μεταβολιτών. Ο TGFβ προκαλεί την συσσώρευση της κυτταρικής APP και πρέπει να προάγει την αμυλοειδογένεση. Η Ιντερφερόνη γ παρεμποδίζει την παραγωγή της APP. Αν και ο TNFα μόνος του δεν έχει καμία επίδραση στην παραγωγή της APP και των μεταβολιτών της, σε συνδυασμό με την Ιντερφερόνη γ προάγει την παραγωγή της APP [126].

Η APP προφανώς δρα σαν κυτταρικός υποδοχέας και εμπλέκεται σε διακυτταρικές αντιδράσεις. Ως αναστολέας πρωτεασών, διασπάται είτε με τη βοήθεια των ενδοπρωτεασών α-σεκρετάσης και γ-σεκρετάσης και παράγονται η α-APP είτε με τη β-σεκρετάση και παράγεται το β-αμυλοειδές. Το β-αμυλοειδές συσσωρεύεται στο κέντρο της αμυλοειδικής πλάκας, συνδέεται με το C1q και ενεργοποιεί την κλασσική και την εναλλακτική οδό του συμπληρώματος αλλά και τη νευρογλοία [119]

Το σύστημα του συμπληρώματος εμπλεκόμενο στη διαδικασία της φλεγμονής, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε μηχανισμούς άμυνας του οργανισμού, αλλά και στην παθολογία ορισμένων αυτοάνοσων νοσημάτων. Περιλαμβάνει παράγοντες της κλασσικής οδού (C1 έως C9), παράγοντες της εναλλακτικής οδού, διαθέτει ακόμη και μηχανισμούς αυτορύθμισης έτσι ώστε να μην προκαλούνται βλάβες στους ιστούς του ίδιου του οργανισμού [125-127]. Η κλασσική οδός ενεργοποίησης του συστήματος του συμπληρώματος αποτελεί μέρος της ειδικής ανοσιακής απάντησης και ενεργοποιείται συνήθως από IgG ανοσοσυμπλέγματα από IgM αντισώματα, βακτήρια, ιούς, κ.α. Η εναλλακτική οδός θεωρείται χυμικός αμυντικός μηχανισμός του οργανισμού όπου στην ενεργοποίησή της βασικό ρόλο παίζει ο σχηματισμός της ενισχυμένης κομβερτάσης του C3. Η χρήσιμη ενεργοποίηση του συμπληρώματος από τα ανοσοσυμπλέγματα για τον οργανισμό, είναι δυνατόν να αποβεί επιβλαβής σε ορισμένες περιπτώσεις από την συνεχή παραγωγή ανοσοσυμπλεγμάτων και επακόλουθη επαενεργοποίηση του συμπληρώματος [125-132].

Η πολυπαραγοντική διαταραχή της νευρωνικής λειτουργίας, για παράδειγμα στη νόσος του Alzheimer, οδηγεί τελικά σε ένα συγκεκριμένο τύπο κυτταρικού θανάτου που ονομάζεται απόπτωση ή προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος. Η απόπτωση είναι ο προγραμματισμένος θάνατος των κυττάρων, χωρίς τη διαμεσολάβηση φλεγμονωδών στοιχείων που αποσκοπεί στην απομάκρυνση των κυττάρων που έχουν υποστεί μη ανατάξιμη βλάβη από διάφορα αίτια. Η ανεξέλεγκτη όμως απόπτωση οδηγεί σε διάφορες νευροεκφυλιστικές καταστάσεις παρά το ότι ορισμένα κύτταρα βρίσκονται σε μια αντι-αποπτωτική δραστηριότητα [66] και ενώ αυτή η μορφή κυτταρικού θανάτου στα χρόνια

εκφυλιστικά νοσήματα παρεμποδίζει την βλαπτική επίδραση της φλεγμονής στα γύρω κύτταρα και στους ιστούς, αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση β αμυλοειδούς σε γενετικά μεταλλαγμένα (transgenic) ζώα και σε νευρικές κυτταρικές καλλιέργειες, οδηγεί σε απόπτωση. Αυτή η προγραμματισμένη μορφή του κυτταρικού θανάτου που συμβαίνει φυσιολογικά στην ανάπτυξη του νευρικού συστήματος, μπορεί να παρατηρηθεί επίσης σε διάφορες νευροεκφυλιστικές παθήσεις ενώ υπάρχουν αρκετές αποδείξεις ότι ο κυτταρικός θάνατος που οφείλεται σε απόπτωση είναι απαραίτητος για την φυσιολογική εξέλιξη του ΚΝΣ, αλλά συγχρόνως εμπλέκεται στον παθολογικό νευρωνικό θάνατο, ο οποίος συμβαίνει σε νευροεκφυλιστικές νόσους [133].

### **Ορεξίνη Α και Β και υποδοχείς ορεξίνης**

Το 1998 δύο ομάδες ερευνητών απομόνωσαν σχεδόν ταυτόχρονα δύο νευροπεπτίδια από τον υποθάλαμο του επίμου. Η μεν πρώτη ομάδα ονόμασε τα νευροπεπτίδια αυτά υποκρετίνη Α και υποκρετίνη Β (hycroretins A & B) λόγω του γεγονότος ότι προέρχονται από τον υποθάλαμο και η δομή τους έχει κάποια σχέση με την πρωτεΐνη σεκρετίνη. Η δεύτερη ομάδα ονόμασε τα νευροπεπτίδια αυτά ορεξίνη Α και ορεξίνη Β (orexins A & B), από την ελληνική λέξη όρεξη, λόγω της αποκλειστικής παραγωγής τους από την πλάγια υποθαλαμική χώρα (η οποία ως γνωστόν σχετίζεται με τη λήψη τροφής). Έκτοτε οι δύο όροι χρησιμοποιούνται με την αυτή έννοια στις διάφορες εργασίες αλλά γενικά έχει επικρατήσει η δεύτερη ονομασία λόγω των πολλαπλών συσχετίσεων τους με τα κέντρα του υποθαλάμου που σχετίζονται με τη λήψη τροφής. Έτσι, κι εμείς χρησιμοποιούμε την ονομασία ορεξίνη Α και ορεξίνη Β για τα νευροπεπτίδια αυτά. Τα πεπτίδια αυτά συνδέονται με 2 υποδοχείς που είναι συνδεδεμένοι με G-πρωτεΐνες και οι οποίοι προ της ανακαλύψεως των πεπτιδίων ήταν ορφανοί υποδοχείς (orphan G-protein coupled receptors). Οι υποδοχείς αυτοί είναι ο υποδοχέας για την ορεξίνη Α (orexin A receptors/ OX1R) και ο υποδοχέας για την ορεξίνη Β (orexin B receptors/ OX2R) [134-136].

Από τότε μέχρι σήμερα η έρευνα για την ορεξίνη Α & Β όσο και για τους υποδοχείς τους, έχει προχωρήσει σημαντικά. Από άποψη βιολογική η OX1 είναι ένα πεπτίδιο που αποτελείται από 33 αμινοξέα και η OX2 από 28 αμινοξέα και παρουσιάζουν χαρακτηριστική ομοιότητα στο καρβοξυτελικό άκρο της πεπτιδικής αλυσού. Και τα δύο πεπτίδια προέρχονται από τη διάσπαση ενός κοινού πρόδρομου πολυπεπτιδίου της προπροορεξίνης pre-pro-orexin (ppOX) το οποίο στον άνθρωπο κωδικοποιείται από ένα

γονίδιο που βρίσκεται στο 17q χρωμόσωμα. Η OX1 είναι πολύ πιο σταθερή από την OX2 κάτι το οποίο εξηγεί γιατί τα επίπεδά της στο αίμα είναι πολύ υψηλότερα απ'ότι της OX2 [136-140]

Οι υποδοχείς για την OX1 και για την OX2 είναι διαμεμβρανικοί πρωτεϊνικοί υποδοχείς που ασκούν τη δράση τους μέσω της σύνδεσής τους με το ενδοκυττάριο σύστημα των G πρωτεϊνών προκαλώντας αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης  $Ca^{+}$ , το οποίο με τη σειρά του οδηγεί στην εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης αλλά και στην απελευθέρωση μιας σειράς νευροδιαβιβαστών όπως GABA. Τόσο η OX1 όσο και η OX2 εντοπίζονται στα συναπτικά κυστίδια των νευρωνικών συνάψεων. Εντός των κυστιδίων αποθηκεύονται για να απελευθερωθούν στη συνέχεια εντός της συναπτικής 46 σχισμής ανάλογα με τον αριθμό των ιόντων ασβεστίου που εισέρχονται στην τελική νευρική απόληξη [141-149].

Σε ότι αφορά στην έκφραση της ορεξίνης και των υποδοχέων της οι γνώσεις μας περιορίζονται στον εγκέφαλο των επίμυων, όπου και υπάρχει μεγάλη συγγένεια μεταξύ του συστήματος ορεξίνης στον εγκέφαλο αρουραίου και αυτού στον ανθρώπινο εγκέφαλο [150]. Η ανίχνευση του m-RNA της pre-pro-orexin με *in situ* υβριδισμό, έδειξε ότι το παραπάνω πρόδρομο μόριο βρίσκεται στην πλάγια υποθαλάμια χώρα, ιδίως στους πυρήνες περίξ της ψαλίδας [151-153].

Ανοσοϊστοχημικές μέθοδοι για την ανίχνευση των ίδιων των πρωτεϊνικών μορίων της ορεξίνης επιβεβαίωσε την ύπαρξή της στους πλάγιους υποθαλαμικούς πυρήνες του υποθαλάμου του επίμυος [154-161]. Από τους πυρήνες αυτούς τα κύτταρα που περιέχουν την ορεξίνη προβάλλουν σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου (φλοιό, οσφρητικό βολβό, θάλαμο, στέλεχος), καθώς και σε άλλους πυρήνες του υποθαλάμου όπως ο υπεροπτικός πυρήνας, ο φυματικός πυρήνας και ο παρακοιλιακός πυρήνας [162-164].

Οι υποδοχείς για την OX1 ανιχνεύθηκαν στον έσω κοιλιακό και στον έσω ραχιαίο πυρήνα ενώ οι υποδοχείς για την OX2 ανιχνεύθηκαν στον παρακοιλιακό πυρήνα, στον φυματομαστικό πυρήνα και στους πυρήνες των μαστίων [165-167]. Ταυτόχρονα, υποδοχείς για την ορεξίνη A & B έχουν ανιχνευθεί και σε περιοχές εκτός υποθαλάμου όπως στα επινεφρίδια [168]. Εντούτοις μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν μελέτες για την έκφραση των υποδοχέων της ορεξίνης στον ανθρώπινο υποθάλαμο. Από απόψεως λειτουργικής, η ορεξίνη κατ'αρχήν υπεισέρχεται στη διαδικασία της λήψης τροφής. Η εξωγενής χορήγηση (με ενέσιμη μορφή, στις κοιλίες του εγκεφάλου του επίμυος) αυξάνει

τη λήψη τροφής στους επίμυες [169]. Αντίστροφα, η ενδοκοιλιακή χορήγηση ανταγωνιστών των υποδοχέων της OX1 προκαλεί μείωση της βασικής (ελεύθερης) λήψης τροφής στους επίμυες [169,170].

Η επανάσταση βέβαια στη μελέτη της ορεξίνης ήρθε με την ανακάλυψη της ρυθμιστικής σχέσης της ορεξίνης στον κύκλο εγρήγορσης ύπνου και στη διαπίστωση ότι η έλλειψη ορεξίνης σχετίζεται με την ναρκοληψία τόσο σε πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο [171,172]. Επίσης, αποδείχτηκε ότι η ενδοκοιλιακή ένεση ορεξίνης A στη γάτα και τον επίμυ προκαλεί αύξηση της εγρήγορσης και μείωση της διάρκειας του ύπνου [173-175].

Για τις κληρονομούμενες μορφές ναρκοληψίας, μετά από μελέτες που παρουσίαζαν συμπτωματολογία ανάλογη με της ναρκοληψίας και είχαν κληρονομούμενο χαρακτήρα, αποδείχθηκε ότι οφείλονται σε μετάλλαξη του γονιδίου που είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση υποδοχέων για την OX2 [173]. Σε ότι αφορά στον άνθρωπο έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα ορεξίνης στο ENY ασθενών 47 με ναρκοληψία είναι σημαντικά μειωμένα [174-178]. Τέλος, έχει βρεθεί πως η ορεξίνη αποτελεί ρυθμιστικό παράγοντα του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια. Η ενδοκοιλιακή χορήγηση ορεξίνης αυξάνει τα επίπεδα ACTH, κορτιζόλης, αλδοστερόνης και επινεφρίνης στον ορό στους επίμυες [109].

Η παρούσα μελέτη έχει ως κύριο στόχο την διερεύνηση των νευρώνων ορεξίνης, στον υποθάλαμο σε περιστατικά που έχουν κατάληξη από κρανιοεγκεφαλική κάκωση, με τη χρήση της μεθόδου της ανοσοϊστοχημείας, την έκφρασή της και τέλος την συσχέτιση με την β-APP και κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά.

## ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΩΝ ΚΕΚ

Η κλινική σημασία της διάγνωσης των καταγμάτων του κρανίου έγκειται στο ότι η παρουσία τους αυξάνει την πιθανότητα ενός ενδοκρανιακού αιματώματος κατά 400 φορές στον τραυματία που διατηρεί τη συνείδησή του και κατά 20 φορές σε εκείνον που βρίσκεται σε κώμα [179]. Οι πληροφορίες που υπάρχουν διαθέσιμες προς εγκεφαλική απεικόνιση μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις κατηγορίες: περιγραφή της ανατομίας και της δομής, απεικόνιση της εγκεφαλικής αιμάτωσης και του εγκεφαλικού μεταβολισμού και χαρακτηρισμός νοητικών λειτουργιών μέσω λειτουργικής εγκεφαλικής απεικόνισης (Functional Brain Imaging) [180].

1. **Απλές ακτινογραφίες:** Δεν αποτελούν χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο στην εκτίμηση των κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων διότι αρνητικά αποτελέσματα δεν αποκλείουν την ύπαρξη ενδοεγκεφαλικής βλάβης [181].
2. **Ελικοειδής Αξονική Τομογραφία Πολλαπλών Τομών (MSCT):** Αποτελεί απεικονιστική μέθοδο εκλογής για τον έλεγχο των οξέων τραυματικών κακώσεων του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Είναι γρήγορη, εύκολη, αξιόπιστη και ευρέως διαθέσιμη, συμβατή με συσκευές σταθεροποίησης και monitoring και παρέχει τις δυνατότητες ανασύνθεσης σε πολλαπλά επίπεδα (MPR) καθώς και τρισδιάστατα (3D). Επιβάλλεται σε όλους τους πολυτραυματίες με κακώσεις στο κρανίο και επαναλαμβάνεται σε όλους τους πολυτραυματίες όταν η κατάσταση τους επιδεινώνεται. Αποτελεί επίσης, τη μέθοδο παρακολούθησης και επανέλεγχου των ΚΕΚ [182].
3. **Μαγνητική τομογραφία:** Διαθέτει μεγαλύτερη χωρική ανάλυση από τη CT και παρέχει πολύ περισσότερες πληροφορίες στην αξιολόγηση του στελέχους, του εγκεφαλικού φλοιού, του οπίσθιου κρανιακού βόθρου και των περιοχών που είναι παρακείμενες σε οστά. Εκτός από τις standard ακολουθίες T1 και T2 που συμπληρώνονται ως ρουτίνα από την τεχνική «καταστολής σήματος υγρών» (Fluid Attenuated Inversion Recover: FLAIR), η οποία είναι προσανατολισμένη προς το σήμα T2 αλλά καταστέλλει το σήμα του ΕΝΥ αυξάνοντας την ορατότητα βλαβών στις περιοχές του φλοιού, των υπαραχνοειδών χώρων και περικοιλιακά. Μια πλήρης εξέταση MRI εγκεφάλου περιλαμβάνει και την τεχνική «βαθμιδωτής ηχούς» (Gradient Recalled Echo: GRE) για την απεικόνιση των διαφόρων σταδίων της αιμορραγίας [183].
4. **Μαγνητική φασματογραφία (MRS, PET/SPECT):** Για την εκτίμηση των μακροπρόθεσμων επιπλοκών των κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων [184].

# ΔΙΑΧΥΤΗ ΑΞΟΝΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

## Επιδημιολογία και ιστορική ανασκόπηση

Οι διάχυτες εγκεφαλικές κακώσεις αντιπροσωπεύουν τον πιο συχνό τύπο κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων και είναι σταθερό εύρημα τόσο στις ελαφριές και μέτριες, όσο και στις βαριές ΚΕΚ με συχνότητα θανάτου πολύ υψηλή. Πιο συχνά αφορούν νεαρά άτομα (19-35 ετών) και κυρίως άνδρες. Διακρίνονται στην εγκεφαλική διάσειση και τη διάχυτη αξονική βλάβη του εγκεφάλου [185].

Πρώτη η Sabina Strich το 1956 ξεκίνησε να ερευνά την ενδεχόμενη ανάπτυξη άνοιας που οφείλεται σε ΚΕΚ. Τα αποτελέσματα των μελετών της που αφορούσαν τις βλάβες της λευκής ουσίας ατόμων που είχαν υποστεί τραύμα της κεφαλής χρόνια πριν, χαρακτηρίζονται από εκείνη ως *Διάχυτη Εκφύλιση της Λευκής Ουσίας* [186,187].

Ο Oppenheimer το 1968 αποκομίζοντας τα αποτελέσματα των πειραματικών εργασιών σε πιθήκους, περιέγραψε τις ιστολογικές αλλαγές που υπήρχαν σε μικρό αριθμό περιπτώσεων που κατέληξαν από κάποια άλλη αιτία μετά από ελαφριά ΚΕΚ, ως μικροσκοπικές εστίες τριχοειδικών αιμορραγιών και περιοχών με αποτετμημένες νευρικές ίνες, χωρίς αιμορραγικά στοιχεία, κυρίως στο εγκεφαλικό στέλεχος και σπανιότερα στο φλοιό του εγκεφάλου [188].

Ο όρος Διάχυτη Αξονική Βλάβη (Diffuse Axonal Injury – DAI) καθιερώθηκε στις αρχές της δεκαετίας του '80 ως πιο περιεκτικός από τους Adams και συνεργάτες [189].

Ο Packard το 1992 μαζί με άλλους ερευνητές, σε μια αναδρομική μελέτη 50 ασθενών με εγκεφαλική διάσειση αναφέρει ότι η κεφαλαλγία στους περισσότερους εξακολούθησε για περίπου ένα χρόνο και πλέον μετά το τέλος της δικαστικής διαμάχης που είχαν και πως μόνο 4 από αυτούς έπαψαν να αναφέρουν κεφαλαλγία μετά το τέλος των δικαστικών τους διεκδικήσεων. Ελάχιστες παθολογοανατομικές μελέτες έχουν γίνει μέχρι σήμερα σχετικά με «την οργανική βάση» του συνδρόμου η οποία σχετίζεται με τη φύση και την αιτιολογία του, αφού πολύ λίγες είναι οι περιπτώσεις που καταλήγουν στο θάνατο, και αυτό συμβαίνει πάντοτε από άλλη αιτία, αφού η κάκωση που προηγείται του συνδρόμου είναι ελαφρά, εν αντιθέσει με τις κακώσεις που ανευρίσκονται στις περιπτώσεις διάχυτης αξονικής βλάβης και οδηγούν στις περισσότερες των περιπτώσεων σε παρατεταμένο κώμα και εντέλει στο θάνατο. Διάφορες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί για την περαιτέρω ανάλυση της «ψυχολογικής θεώρησης» του μεταδιασεισικού συνδρόμου και έχουν



διεξαχθεί σημαντικά αποτελέσματα. Σχετίζονται με τη προ-νοσηρή προσωπικότητα του ασθενούς, τη διεκδίκηση δευτερογενών οφειλών και αποζημιώσεων δια της δικαστικής οδού, καθώς επίσης ότι το μεταδιασεισικό σύνδρομο σπάνια απαντάται μετά από αθλητικές κακώσεις και είναι ακόμη πιο σπάνιο στα παιδιά όπου η συχνότητα του συνδρόμου ήταν τόσο μικρότερη όσο βαρύτερη ήταν η κάκωση [190].

Η θεραπεία του συνδρόμου είναι υποστηρικτική και η περίθαλψη σε αυτούς τους ασθενείς παρέχεται από ιατρούς πρωτοβάθμιας περίθαλψης (γενικούς ιατρούς, νευρολόγους, ψυχιάτρους, ακόμη και ψυχολόγους) καθώς επίσης όταν όλες οι διαγνωστικές- απεικονιστικές μέθοδοι αποβούν αρνητικές ο θεράπων ιατρός ενημερώνει πέραν του ασθενούς και το δικηγόρο του ότι τα αντικειμενικά ευρήματα δεν συνάδουν με τα αναφερόμενα συμπτώματα που συνεχίζει να αναφέρει ο ασθενής και ότι ο ασθενής θα πρέπει να συμβουλευτεί ψυχίατρο για περαιτέρω αντιμετώπιση [185].

### **Αίτια και μηχανισμός πρόκλησης Διάχυτης Αξονικής Βλάβης**

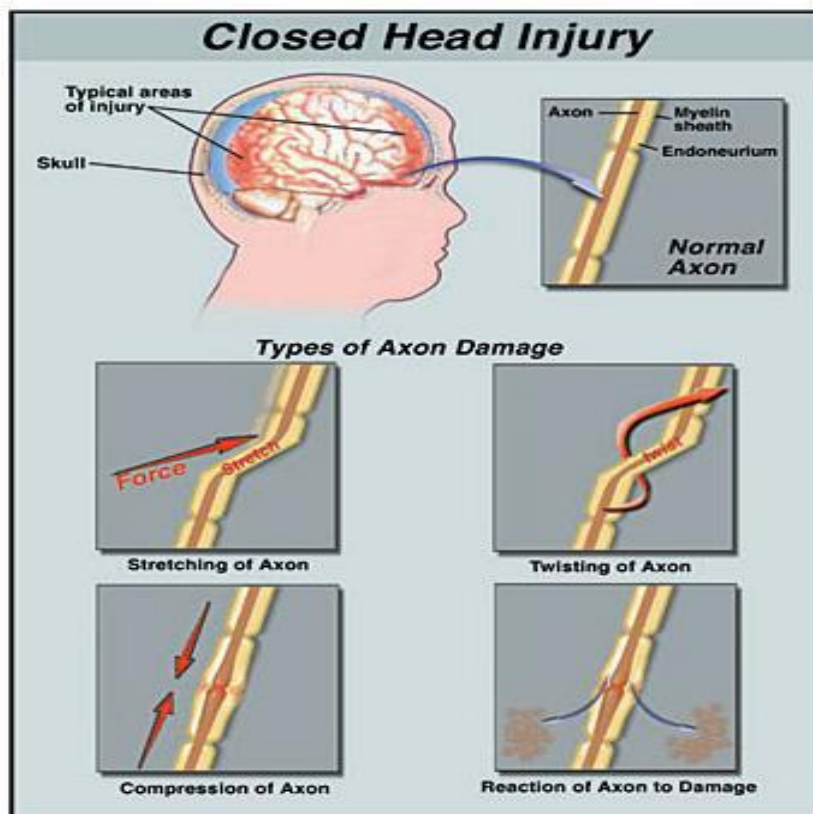
Οι Διάχυτες Αξονικές Βλάβες συμβαίνουν συνήθως σε συνθήκες ταχείας μετακίνησης της κεφαλής, επιτάχυνσης ή επιβράδυνσης, και είναι αποτέλεσμα τραυματικών δυνάμεων διάτμησης, που ασκούνται κατά τη μεγαλύτερη διάμετρο του κρανίου με τυπικό μηχανισμό κάκωσης την προσθιοπίσθια ή οπισθο-πρόσθια πλήξη της κεφαλής στις κλειστές κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (Εικόνα 39). Το οδικό τροχαίο ατύχημα με πιο υψηλά τα ποσοστά να αφορούν τα ατυχήματα με μοτοσυκλέτα, ατυχήματα συναφή με διάφορα sports (boxing), βιαιοπραγίες (εγκληματικές ενέργειες), πτώσεις από ύψος (εργατικά ατυχήματα, αυτοκτονίες), κακοποίηση παιδιών (SBS: Σύνδρομο Ανατάραξης Βρέφους) ή πτώσεις από ύψος βρεφών και μικρών παιδιών αποτελούν κοινές αιτίες πρόκλησης διάχυτης αξονικής βλάβης εγκεφάλου [191].



**Εικόνα 39** Τυπικός μηχανισμός πρόκλησης Διάχυτης Αξονικής Κάκωσης στην κλειστή ΚΕΚ

Το τραύμα της κεφαλής προκαλεί τη γένεση γραμμικών και περιστροφικών δυνάμεων, κυρίως διάτμησης, αποτέλεσμα των οποίων είναι η διαταραχή (πρωτεολυτική αποδόμηση) του κυτταρικού σκελετού των νευραξόνων λόγω έλξης, διάτασης ή συστροφής, η οποία οδηγεί σε διάχυτη διατομή των νευραξόνων της λευκής ουσίας των ημισφαιρίων (Εικόνα 40). Όταν ο εγκέφαλος επιταχύνεται, τμήματα διαφορετικών πυκνοτήτων και αποστάσεων από τον άξονα περιστροφής ολισθαίνουν το ένα πάνω στο άλλο, εκτείνοντας (τεντώνοντας) τους άξονες οι οποίοι διέρχονται από διακλαδώσεις μεταξύ περιοχών με διαφορετική πυκνότητα, και ιδιαίτερα μεταξύ σημείων επαφής φαιάς και λευκής ουσίας. Τα 2/3 των εστιών με διάχυτη αξονική βλάβη (DAI) απαντώνται ακριβώς σε αυτά τα σημεία επαφής φαιάς-λευκής ουσίας. Η καταστροφή αυτή έχει ως συνέπεια και τη ρήξη αιμοφόρων αγγείων, και έτσι ορισμένες φορές την καθιστά ορατή στην αξονική (CT) και στη μαγνητική (MRI) τομογραφία [183, 192].

Ο αριθμός των νευραξόνων που καταστρέφονται είναι ευθέως ανάλογος της βαρύτητας της κάκωσης και της κλινικής εικόνας [193].

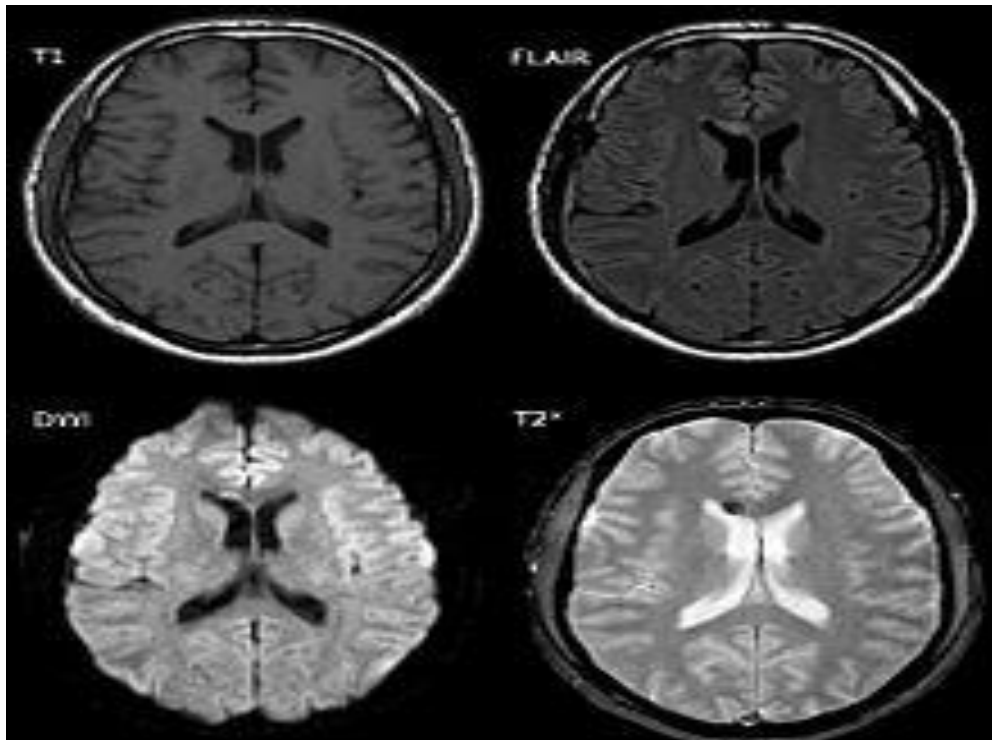


Εικόνα 40 Ο μηχανισμός καταστροφής των νευραξόνων στη Διάχυτη Αξονική Βλάβη στην κλειστή ΚΕΚ

### Κλινική εικόνα και Συμπτωματολογία

Συνήθως οι ασθενείς με διάχυτη αξονική βλάβη (DAI) έχουν περιτραυματική και μετατραυματική απώλεια συνείδησης, η οποία μπορεί να είναι άμεση, να διαρκέσει έξι (6) ή και περισσότερες ώρες. Η κατάληξη είναι συνήθως το κώμα, με το 90% των ασθενών να μην ανακτούν ξανά τις αισθήσεις τους. Το υπόλοιπο 10% των ασθενών που καταφέρνουν να ξυπνήσουν ή παραμένουν σε παρατεταμένη φυτική κατάσταση ή παραμένουν με μόνιμη ψυχοκινητική αναπηρία [194].

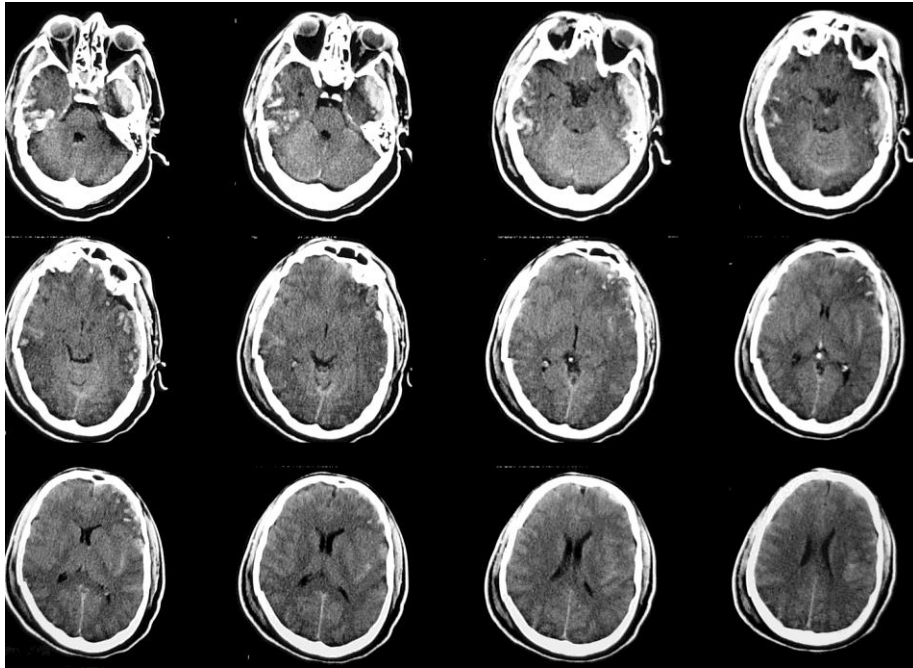
Κλινικά, χαρακτηρίζονται από τη διάρκεια και το βάθος του κώματος, επί απουσίας ισχαιμικής-υποξαιμικής ή χωροκατακτητικής βλάβης του εγκεφάλου. Τυπικό σημείο που θέτει σοβαρή υπόνοια διάχυτης αξονικής βλάβης στον κλινικό ιατρό είναι ότι παρόλο που τα απεικονιστικά ευρήματα είναι ελάχιστα, οι ασθενείς συνήθως είναι σε κωματώδη κατάσταση (Εικόνα 41) [195].



Εικόνα 41 Διάχυτη αξονική βλάβη μετά από ατύχημα με μοτοσυκλέτα. MRI μετά από 3 ημέρες: σε T1 η εστία διαφαίνεται ελάχιστα. Από την FLAIR, DWI και T2 προσδιορίζεται μια μικρή αιμορραγική εστία

Ασθενείς με ήπια ή περιορισμένη διάχυτη αξονική βλάβη μπορεί να παρουσιάσουν παροδική απώλεια συνείδησης καθώς επίσης και άλλα στοιχεία εγκεφαλικής κάκωσης όπως: σύγχυση (περί τη μία ώρα μετά το ατύχημα, όχι όμως περισσότερο από 24 ώρες), αίσθημα ζάλης, κεφαλαλγία με δυσκολία στη συγκέντρωση (αξιοσημείωτο είναι πως όσο σοβαρότερη είναι η κάκωση, τόσο λιγότερο αναφέρεται η κεφαλαλγία ως σύμπτωμα), θόλωση της όρασης, εμβοές, ψυχικές διαταραχές (ευερεθιστότητα, δυσανεξία στο φως και στο θόρυβο κλπ.), ανάλογα με την περιοχή του εγκεφάλου που έχει επηρεαστεί [195,196].

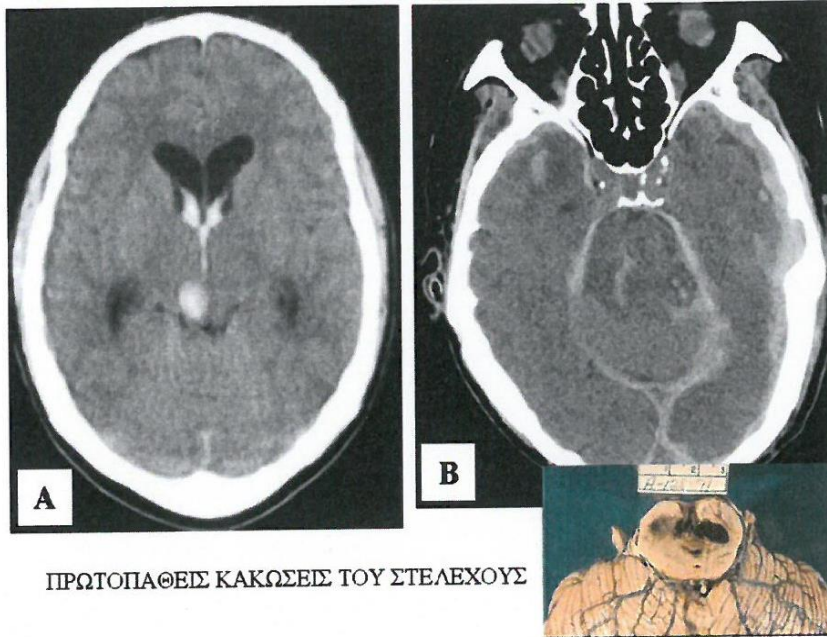
Αιτία φαίνεται να είναι η προσωρινή διακοπή της επικοινωνίας/αλληλεπίδρασης του στελέχους με το φλοιό του εγκεφάλου μέσω ιών της λευκής ουσίας. Εκτός από το εγκεφαλικό στέλεχος διαταραχές στον τόνο των εγκεφαλικών αγγείων του τύπου της υπεραντιδραστικότητας στα συνήθη φυσιολογικά ερεθίσματα, μπορεί να παρουσιαστούν στο φλοιό των ημισφαιρίων ασθενών με διάχυτη κάκωση εγκεφάλου, προκαλώντας παροδικά νευρολογικά ελλείματα (φλοιώδη τύφλωση, καθολική αμνησία κλπ.) (Εικόνα 42) [196].



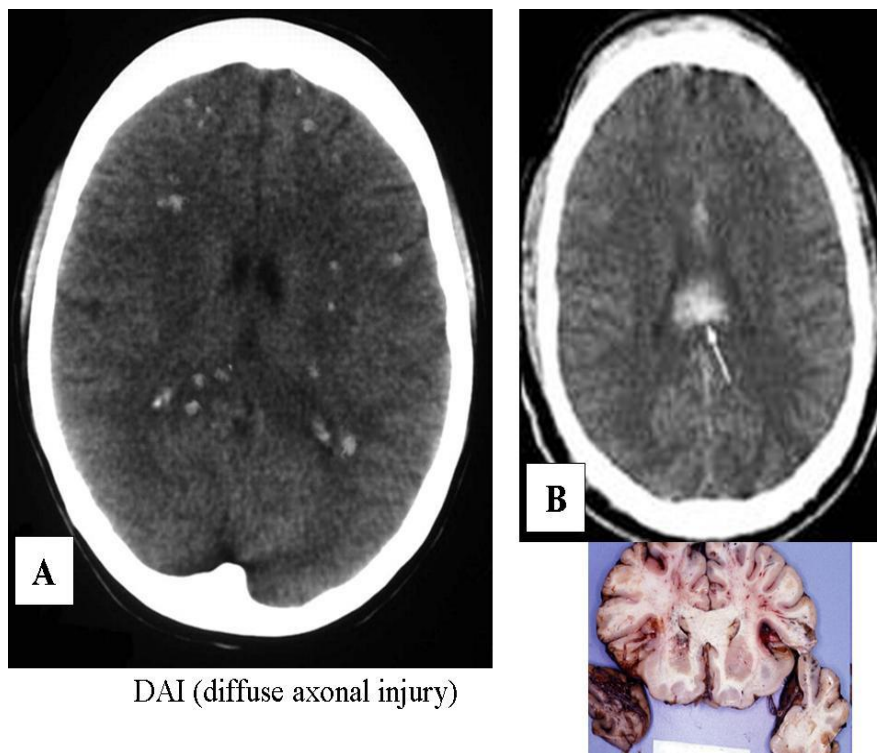
Εικόνα 42 Απεικονιστικά χαρακτηριστικά ευρήματα σε MRI σε ασθενή με DAI

### **Μακροσκοπικά Χαρακτηριστικά της Διάχυτης Αξονικής Βλάβης**

Τυπικά, αλλοιώσεις ανευρίσκονται στην λευκή ουσία του εγκεφάλου (στην επιφάνεια επαφής φαιάς και λευκής ουσίας) μετά από κλειστή κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Αυτές οι αλλοιώσεις ποικίλουν σε μέγεθος (από 1 έως 15 mm), είναι πολλαπλές και κατανέμονται με χαρακτηριστικό τρόπο. Η διάχυτη αξονική βλάβη επηρεάζει συνηθέστερα τη λευκή ουσία του εγκεφαλικού φλοιού και του ανώτερου εγκεφαλικού στελέχους, το σύμπλεγμα του μεσολόβιου, τα βασικά γάγγλια, τον θάλαμο και τους βαθύτερους πυρήνες των ημισφαιρίων (Εικόνες 43, 44). Οι λοβοί του εγκεφάλου που είναι περισσότερο ευάλωτοι σε τραυματισμούς στις κλειστές κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις είναι ο μετωπιαίος και ο κροταφικός. Αυτές οι περιοχές μπορεί εύκολα να υποστούν βλάβη εξαιτίας της διαφοράς της πυκνότητας μεταξύ αυτών και του υπόλοιπου εγκεφάλου [197-199].



**Εικόνα 43** Πρωτοπαθής κακώσεις του στελέχους. Παρουσία αιμορραγίας στα άνω διδύμια δεξιά (A), συνυπάρχει και ενδοκοιλιακή αιμορραγία. Παρουσία αιμορραγίας στην οπισθοπλάγια επιφάνεια του μεσεγκεφάλου και στο ανώτερο τμήμα της γέφυρας δεξιά (B), συνυπάρχουν υπεσκληρίδιο αιμάτωμα κροταφικά αμφοτερόπλευρα, υποσκληρήδιο αιμάτωμα στο σκηνίδιο, υπαραχνοειδής αιμορραγία και αιμορραγική θλάση στον πρόσθιο πόλο του δεξιού κροταφικού λοβού



**Εικόνα 44** Μικρές, πολλαπλές αιμορραγικές εστίες στην επιφάνεια επαφής λευκής-φαιάς ουσίας (A), στα βασικά γάγγλια (A) και στο σύμπλεγμα του Μεσολοβίου (B)

## Παθοφυσιολογία της Διάχυτης Αξονικής Βλάβης

Παθοφυσιολογικά, οι μηχανικές βλάβες του εγκεφαλικού στελέχους έχουν ως αποτέλεσμα:

- 1) Την αλλαγή της διαβατότητας της μεμβράνης των νευρικών κυττάρων του δικτυωτού σχηματισμού στο στέλεχος του εγκεφάλου. Η ανεύρεση μεγάλης ποσότητας καλίου στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε όλες τις περιπτώσεις εγκεφαλικής κάκωσης συνηγορεί υπέρ αυτού.
- 2) Τη διαταραχή της πρωτεϊνοσύνθεσης μέσα στα νευρικά κύτταρα με βασική συνέπεια την αμνησία. Η διάρκεια της αμνησίας μπορεί να λογιστεί θεωρητικά, ως μέτρο υπολογισμού του χρόνου που απαιτείται ώστε ο μεταβολισμός των πρωτεϊνών να επανέλθει στο φυσιολογικό επίπεδο και αντιστρόφως, η επαναφορά της ομαλής σύνθεσης των πρωτεϊνών μέσα στα νευρικά κύτταρα να αποτελεί αιτία περιορισμού του χρόνου και της διάρκειας της αμνησίας. Η διάχυτη αξονική βλάβη χαρακτηρίζεται από τον διαχωρισμό των νευραξόνων, κατά τον οποίο ο άξονας διατέμνεται (σχίζεται) από την πλευρά που ασκείται η τραυματική δύναμη και αποικοδομείται στο ύψος διατομής [197].

Αρχικά θεωρήθηκε ότι η κύρια αιτία του διαχωρισμού των νευραξόνων είναι οι μηχανικές τραυματικές δυνάμεις. Σήμερα είναι κατανοητό ότι οι νευράξονες δεν διαχωρίζονται κατά τη στιγμή της κρούσης. Αντίθετα, στη διαδικασία καταστροφής τους συμβάλλουν δευτερογενώς «βιοχημικοί καταρράκτες» οι οποίοι λαμβάνουν χώρα προς απάντηση στην πρωτογενή κάκωση (της δράσης δηλαδή των μηχανικών τραυματικών δυνάμεων). Η επίδραση των «βιοχημικών καταρρακτών» στον διαχωρισμό των αξόνων των νευρικών κυττάρων μπορεί να διαρκέσει ώρες ακόμη και ημέρες μετά την αρχική βλάβη και είναι πλέον αποδεδειγμένο επιστημονικά ότι ευθύνονται σε μεγάλο βαθμό για την καταστροφή τους [24,25,197].

Οι ηλεκτρικές διεγέρσεις που είναι υπεύθυνες για τη μετάδοση του δυναμικού ενέργειας στους άξονες δεν μπορούν να γεφυρώσουν το μικρό συναπτικό κενό (σχισμή), που συχνά εντοπίζεται σε μια δενδριτική άκανθα. Η μετάδοση του σήματος πέρα από αυτό το κενό επιτυγχάνεται με χημικούς μεταφορείς σήματος, τους νευροδιαβιβαστές οι οποίοι αποθηκεύονται σε μικροσκοπικά σφαιρικά κυστίδια (συναπτικά κυστίδια) στις απολήξεις των αξόνων [197,200].

Ο κύριος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής στον εγκέφαλο είναι το *γλουταμινικό οξύ*. Η μεγάλη ακρίβεια της νευρικής δραστηριότητας επιτυγχάνεται με την αναστολή (η διέγερση κάποιων νευρώνων να συνοδεύεται από την καταστολή της δραστηριότητας άλλων). Στις ανασταλτικές συνάψεις, η ενεργοποίηση των υποδοχέων οδηγεί στη διάνοιξη ιοντικών καναλιών με αποτέλεσμα την εισροή αρνητικά φορτισμένων ιόντων και μία αλλαγή στο δυναμικό της μεμβράνης (ανασταλτικό μετα-συναπτικό δυναμικό: ΑΜΣΔ-IPSP). Έτσι δεν επιτρέπει την εκπόλωση της μεμβράνης και εν τέλει την έναρξη ενός δυναμικού ενεργείας στο κυτταρικό σώμα του υποδέκτη νευρώνα. Δύο είναι οι κύριοι ανασταλτικοί νευροδιαβιβαστές: το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) και η γλυκίνη. Αξίζει να σημειωθεί ότι η συναπτική διαβίβαση διαρκεί μόλις 1/1000 του δευτερολέπτου (από την άφιξη ενός δυναμικού ενέργειας σε μία σύναψη μέχρι την παραγωγή ενός διεγερτικού μετασυναπτικού δυναμικού στον άλλο νευρώνα) [197, 201].

Οι τραυματισμένοι νευρώνες απελευθερώνουν ανασταλτικό νευροδιαβιβαστή γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), ακετυλοχολίνη και άλλους νευροδιαβιβαστές οι οποίοι επιφέρουν περαιτέρω νευρωνική καταστροφή με την υποβοήθηση της εισόδου ιόντων ασβεστίου ( $Ca^{++}$ ) εντός των νευρώνων με αποτέλεσμα να προκληθεί μία αλλαγή στο δυναμικό της μεμβράνης (διεγερτικό μετα-συναπτικό δυναμικό: ΔΜΣΔ-EPSP) και της απελευθέρωσης κυτοκινών και ελεύθερων ριζών [24].

Σύγχρονες μελέτες των διεγερτικών και ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών αποκάλυψαν την ύπαρξη ενός μεγάλου αριθμού άλλων χημικών ουσιών που απελευθερώνονται από τους νευρώνες, τους μεταβοτροπικούς υποδοχείς, οι οποίοι ρυθμίζουν ή τροποποιούν την τεράστια ποικιλία χημικών διεργασιών στο εσωτερικό των νευρώνων. Η επίδραση που ασκούν ονομάζεται νευρορύθμιση ή νευροτροποποίηση. Όταν ένας νευροδιαβιβαστής αναγνωριστεί και δεσμευτεί σε ένα μεταβοτροπικό υποδοχέα, συνδεδετικές ρυθμιστικές πρωτεΐνες (G- πρωτεΐνες) και άλλα ένζυμα της μεμβράνης ενεργοποιούνται ομαδικά. Οι μεταβοτροπικοί υποδοχείς δεν επιτρέπουν την διέλευση ιόντων από τη μεμβράνη. Ενεργοποιούν ταχύτατα δεύτερους αγγελιοφόρους προκαλώντας βιοχημικά γεγονότα και έτσι την πλήρη ενεργοποίηση του μεταβολικού μηχανισμού του νευρώνα. Τα αποτελέσματα της νευροτροποποίησης περικλείουν μεταβολές στα ιοντικά κανάλια, στις αντλίες, στους υποδοχείς ακόμη και στην έκφραση γονιδίων. Αν και δεν προκαλούν δυναμικά ενέργειας, έχουν σαφή επίδραση στη διαδικασία μετάδοσης των ώσεων δια των νευρωνικών δικτύων [60-71, 202].



Μεταξύ των πολλών νευροδιαβιβαστών – μεταφορέων σήματος που δρουν στους υποδοχείς με G- πρωτεΐνες είναι η ακετυλοχολίνη, η ντοπαμίνη και η νοραδρελανίνη. Οι νευρώνες που τις απελευθερώνουν ασκούν διαφορετική δράση στα διάφορα κύτταρα. Παρόλο που είναι σχετικά λιγότεροι, οι άξονές τους προβάλλουν ευρέως στις περισσότερες περιοχές του εγκεφάλου λόγω της ιδιαίτερης ανατομικής τους οργάνωσης [60-71].

Πρόσφατες μελέτες των νευροεπιστημόνων τεκμηριώνουν ότι στον ανθρώπινο εγκέφαλο υπάρχουν μόνο 1600 νοραδρενεργικοί νευρώνες, οι οποίοι στέλνουν τους άξονές τους σε όλα τα μέρη του εγκεφάλου και στο νωτιαίο μυελό. Οι νευροτροποποιητικοί νευροδιαβιβαστές δε μεταφέρουν σαφείς αισθητηριακές πληροφορίες αλλά συντονίζουν διάσπαρτα σύνολα νευρώνων ώστε να βελτιώνουν την επίδοσή τους. Η νοραδρεναλίνη απελευθερώνεται μετά από πρωτόγνωρα και στρεσογόνα για τον οργανισμό ερεθίσματα και βοηθά στην οργάνωση των πολύπλοκων αντιδράσεων του ατόμου υπό τις συγκεκριμένες συνθήκες. Η ντοπαμίνη συμμετέχει στην αντίληψη ευχάριστων καταστάσεων, δρώντας σε εγκεφαλικά κέντρα που σχετίζονται με θετικά συναισθήματα. Η ακετυλοχολίνη, ο πρώτος νευροδιαβιβαστής που ανακαλύφθηκε, έχει διπλό ρόλο: ασκεί τη δράση της σε ιονοτροπικούς και σε μεταβοτροπικούς υποδοχείς. Χρησιμοποιεί ιοντικούς μηχανισμούς για τη μετάδοση σήματος από τους κινητικούς νευρώνες στις γραμμωτές μυϊκές ίνες της νευρομυϊκής σύναψης. Έχει διαπιστωθεί ότι μπορεί να λειτουργήσει και ως νευροτροποποιητής όπως στην περίπτωση εστίασης της προσοχής σε κάτι συγκεκριμένο, αφού συντονίζει τους εγκεφαλικούς νευρώνες να δέχονται μόνο σχετικές πληροφορίες [60-71, 203].

Είναι πλέον επιστημονικά αποδεκτό ότι η διάταση, η έλξη ή η συστροφή των αξόνων κατά τη διάρκεια της κάκωσης προκαλούν μία έντονη κατάσταση στρες στα νευρικά κύτταρα με αποτέλεσμα την πρωτεολυτική αποδόμηση του κυτταροσκελετού. Κατά την άφιξη ενός δυναμικού ενέργειας πυροδοτείται το άνοιγμα των ιοντικών καναλιών με αποτέλεσμα την είσοδο θετικών ιόντων ( $\text{Na}^+$  και  $\text{Ca}^{++}$ ) στο κύτταρο [24, 60-71]. Η ενδοκυτταρική παρουσία ιόντων  $\text{Ca}^{++}$  εξαπολύει την ενεργοποίηση φωσφολιπασών και πρωτεολυτικών ενζύμων που δρουν σε μία πληθώρα προσυναπτικών πρωτεϊνών (π.χ. snare-σνερ, brevin-μπρέβιν, tagmin-ταγμίνη). Αυτές με την σειρά τους, όπως τεκμηριώνεται από πρόσφατες μελέτες των νευροεπιστημόνων, τριγυρνούν, προσκολλώνται και παγιδεύουν άλλες, κάνοντας τα συναπτικά κυστίδια να συγχωνεύονται με τη μεμβράνη, να ανοίγουν διάπλατα και να απελευθερώνουν το χημικό μεταφορέα από τη νευρική απόληξη. Ο

μεταφορέας εν τέλει διαχέεται στη συναπτική σχισμή (ένα κενό μεγέθους 20 νανομέτρων). Η ενεργοποίηση φωσφολιπασών και πρωτεολυτικών ενζύμων έχει ως αποτέλεσμα την καταστροφή μιτοχονδρίων αλλά και του κυτταρικού σκελετού. Ταυτόχρονα ενεργοποιεί δευτερεύοντες αγγελιοφόρους ενώ μπορεί να οδηγήσει αρχικά στο διαχωρισμό του νευράξονα και εν τέλει στον θάνατο του κυττάρου [66-71, 204].

Τα γλοιακά κύτταρα επίσης βρίσκονται γύρω από τη συναπτική σχισμή και είναι υπεύθυνα για την έγκαιρη απομάκρυνση των χημικών μεταφορέων σήματος, πριν φτάσει το επόμενο δυναμικό ενέργειας [205].

## **Μικροσκοπικά χαρακτηριστικά της Διάχυτης Αξονικής Βλάβης**

### **Διατάραξη του κυτταρικού σκελετού**

Οι νευράξονες φυσιολογικά είναι ελαστικοί. Όταν όμως ασκούνται σε αυτούς απότομα, μηχανικές τραυματικές δυνάμεις, μπορεί να γίνουν εύθραυστοι και ο κυτταρικός τους σκελετός να σπάσει. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες οι επιστήμονες έδειξαν ότι οι ιντεγκρίνες (διαμεμβρανικοί υποδοχείς οι οποίοι λειτουργούν ως γέφυρες στις αλληλεπιδράσεις κύτταρο-κύτταρο και κύτταρο-εξωκυττάρια ουσία (ECM), και οι οποίοι ενεργοποιούν χημικές οδούς προς το εσωτερικό του κυττάρου με αποτέλεσμα την μεταγωγή σήματος συνδέονται με την εξωκυτταρική ουσία έξω από το κύτταρο και με τον κυτταροσκελετό μέσα σε αυτό, μπορούν να μεταδίδουν δυναμικά ενέργειας από την εξωκυτταρική ουσία προς τον κυτταρικό σκελετό και μπορούν να προκαλέσουν το σπάσιμο του κυτταροσκελετού όταν ο νευράξονας είναι ήδη διατεταμένος [206].

Η μη σωστή ευθυγράμμιση - αντιστοίχιση των νευραξόνων μετά την επίδραση διατακτικής τραυματικής δύναμης, μπορεί να οδηγήσει στο σχίσμο του άξονα και το θάνατο του νευρώνα. Υπάρχει σημαντική παρεμπόδιση στη μεταφορά αξονικού υλικού στη θέση της βλάβης λόγω μη ευθυγράμμισης ή και μόνιμης περίσφιξης των νευραξόνων, προκαλώντας τη συσσώρευση ενδοαξονικού υλικού που φυσιολογικά θα συνέχιζε και θα διανέμονταν στο άκρο του νευράξονα. Αυτή η αναστροφή της πορείας των ουσιών στη θέση της βλάβης, στο σημείο τομής του άξονα, εγκαθίσταται μέσα σε ώρες, με αποτέλεσμα το μεγάλο ποσό των ουσιών να προκαλεί οίδημα στο σημείο αυτό. Όταν το οίδημα αυξηθεί σημαντικά μπορεί να σχίσει τον άξονα στο σημείο βλάβης του κυτταροσκελετού. Αντ'αυτού, το ενδοαξονικό υλικό μεταφέρεται αντίδρομα προς το

κυτταρικό σώμα και σχηματίζει έναν «βολβό», ο οποίος ονομάζεται «retraction ball», και αποτελεί μικροσκοπικά το σήμα κατατεθέν της διάχυτης αξονικής βλάβης. Τυποποιημένες πειραματικές μελέτες οι οποίες πραγματοποιούνται έως σήμερα μόνον σε πειραματόζωα καταδεικνύουν ότι ενώ η αξονική συνέχεια έχει διακοπεί από μια συνθλιπτική κάκωση το ενδονεύριο παραμένει άθικτο. Για το λόγο αυτό οι βλάβες αυτές είναι πιο ευνοϊκές από την αξονική κατάτμηση [207].

Οι νευράξονες, μετά από βλάβες των περιφερικών νευρικών ινών, περιφερικά της βλάβης αποκόπτονται από το σώμα του νευρώνα και εκφυλίζονται, όπως και τα έλυτρα μυελίνης εξάλλου, μέσω της Βαλλεριανής εκφύλισης. Η εκφύλιση επηρεάζει σταδιακά και ένα μικρό τμήμα του εγγύς νευρικού κολοβάματος. Το σώμα των αξονοτητημένων νευρώνων υπόκειται σε μία σειρά δομικών, λειτουργικών και φαινοτυπικών αλλαγών, γνωστές στους επιστήμονες ως νευρωνική αντίδραση και χρωματόλυση. Η χρωματόλυση συνίσταται σε αύξηση του όγκου του σώματος του νευρώνα, στη μετάθεση του πυρήνα στη περιφέρεια και σε αποδιοργάνωση των βασεόφιλων κοκκίων (σωμάτια Nissl). Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, παρατηρείται η αναδιοργάνωση του αδρού ενδοπλασματικού δικτύου με βασικό στόχο την αναγέννηση του νευρώνα. Η κυτταρική αυτή αντίδραση ποικίλει ανάλογα με την ηλικία, το είδος και την εγγύτητα της βλάβης, το κυτταρικό μέγεθος και τη φύση της βλάβης [208].

Οι νευρώνες στον ενήλικο είναι λιγότερο ευαίσθητοι, και συνεπώς οι ανώριμοι νευρώνες κυρίως πεθαίνουν, ενώ βλάβες κοντά στα κυτταρικά σώματα προκαλούν μεγαλύτερο ποσοστό νευρωνικών θανάτων απ'ότι οι περιφερικές βλάβες [206].

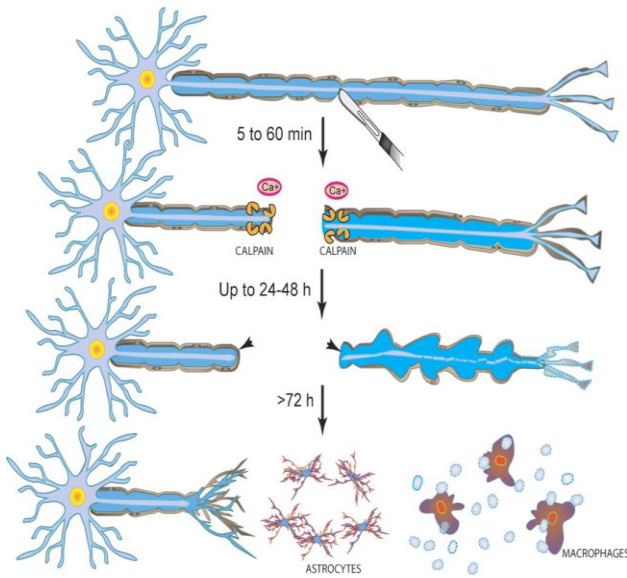
Τα τελικά προϊόντα της εκφύλισης εξαλείπονται από τη συνεργατική δράση των κυττάρων Schwann και των μακροφάγων που προσελκύονται στην περιοχή, ενώ τα πρώτα σημάδια εκφύλισης παρατηρούνται μέσα σε 24 ώρες μετά τη νευρική βλάβη και παρατείνονται για 1-2 εβδομάδες ακολουθώντας μία πρόοδο από εγγύς προς την περιφέρεια. Η εξάλειψη των ελύτρων μυελίνης επιτρέπει την απομάκρυνση των παραγόντων που εμποδίζουν την αναγέννηση και συσχετίζονται με τα έλυτρα μυελίνης [209].

Τα μακροφάγα απελευθερώνουν ένα μεγάλο εύρος ουσιών, συμπεριλαμβανομένης και της ιντερλευκίνης-1 η οποία πυροδοτεί μια αύξηση στην έκφραση νευροτροφικού παράγοντα (NGF) και στην πυκνότητα των NGF υποδοχέων στα κύτταρα Schwann. Η ανάπτυξη των νευραξόνων μπορεί να βελτιωθεί με την εξωτερική προσαρμογή των

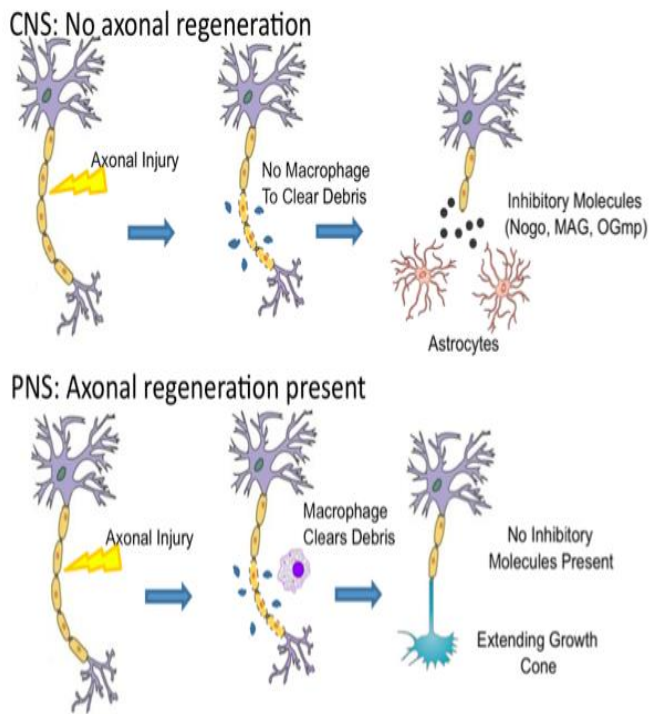
μακροφάγων. Τα μακροφάγα αποτελούν, μαζί με τα κύτταρα Schwann, σημαντικά στοιχεία για τη φαγοκυττάρωση της μυελίνης και των αξονικών υπολειμμάτων. Επιπρόσθετα, τα κύτταρα Schwann εσωκλείουν και αποδομούν το έλυτρο μυελίνης σε μπάλες μυελίνης, οι οποίες ακολούθως μεταφέρονται και φαγοκυτταρώνονται από τα μακροφάγα καθώς επίσης παράγουν ένα αυξητικό παράγοντα παρόμοιο με την ινσουλίνη (IGF1), τον CTNF (ciliary neurotrophic factor) και τον GDNF. Επιπλέον η σύνθεση των μορίων του κυτταροσκελετού, όπως το N-CAM, N-Catherin, L1, αυξάνεται στις κυτταρικές στήλες του Bugner (bands of Bugner), οι οποίες αποτελούν σημαντικό γνώρισμα όπως γνωρίζουμε μετά τη διατομή του νευράξονα και τη μίτωση που υπόκειται τα κύτταρα Schwann [210,211].

Φυσιολογικά, τα τοπικά μακροφάγα αποτελούν ένα μικρό μόνο ποσοστό των ενδονεύριων κυττάρων. Η μετά το τραύμα στρατολόγηση των κυκλοφορούντων μονοκυττάρων και μακροφάγων στην τραυματισμένη περιοχή, διευκολύνεται από την κατάρρευση του αιματονευρικού φραγμού. Οι κυτοκίνες που απελευθερώνονται από τα μακροφάγα έχουν δείξει ότι ευνοούν την νευρωνική επιβίωση και ανάπτυξη τόσο των αισθητικών όσο και των κινητικών αξόνων. Πειράματα έδειξαν ότι η αξονική ανάπτυξη εντός των ήδη εκφυλισμένων νευρικών τμημάτων, στα οποία η εισβολή των μακροφάγων εμποδίστηκε, σταμάτησε [210,211].

Ενώ η νευρωνική αντίδραση αντιπροσωπεύει τις μεταβολικές αλλαγές οι οποίες είναι απαραίτητες για την αναγέννηση και την επιμήκυνση των νευραξόνων, η Βαλλεριανή εκφύλιση βοηθά στο να δημιουργηθεί ένα μικροπεριβάλλον περιφερικά της βλάβης το οποίο να ευνοεί την ανάπτυξη των νευρώνων (Εικόνες 45, 46) [208].



**Εικόνα 45** Εξέλιξη εκφύλισης του νευράξονα μετά τον τραυματισμό



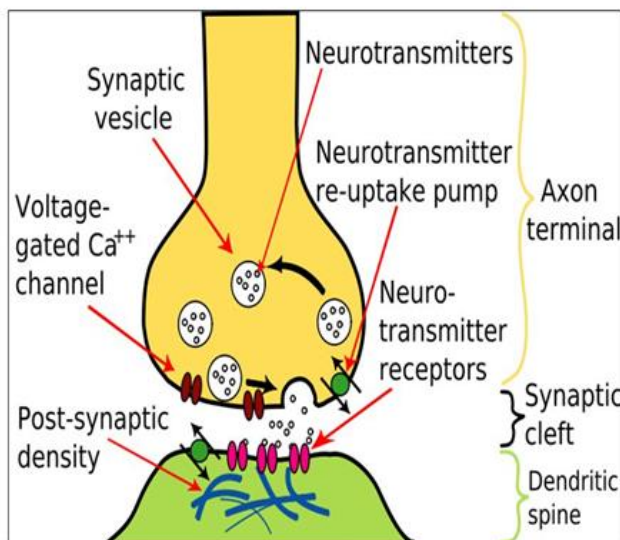
**Εικόνα 46** Αναγεννητική ή μη αντίδραση των νευραξόνων μετά από τραυματισμό

## Η εισροή $Ca^{++}$ και ο ρόλος των πρωτεολυτικών ενζύμων

Η αποδόμηση των νευρικών αξόνων εξαρτάται από τα πρωτεολυτικά ένζυμα. Αυτή η ενζυματική αποδόμηση των πρωτεϊνών είναι εξαρτημένη από το ασβέστιο και τη διακοπή των νευρονηματίων (διάμεσα νημάτια) σε περιφερικά νεύρα θηλαστικών, και γίνεται μέσω ενός ενζύμου που ενεργοποιείται από το ασβέστιο, το οποίο βρίσκεται στο αξονόπλασμα των ιών που είτε έχουν έλυτρο μυελίνης είτε όχι [212].

Το ίδιο έχει βρεθεί να συμβαίνει στα περιφερικά νεύρα πιθήκων και ανθρώπου. Η πρωτεάση των νευρονηματίων γενικά μπορεί να υφίσταται ως ανενεργό ένζυμο στο αξονόπλασμα, και η ενεργοποίησή του πυροδοτείται από την απελευθέρωση ασβεστίου από πηγές εντός του νευράξονα ή με την εισροή ασβεστίου μέσω της μεμβράνης του άξονα (Εικόνα 47) [213].

### Έγχυση νευρομεταβιβαστών και ενεργοποίηση των υποδοχέων της μετασυναπτικής μεμβράνης



"Synapse Illustration2 tweaked", από Delldot διαθέσιμο με άδεια CC BY-SA 3.0

65

Εικόνα 47 Απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών με τη βοήθεια ιόντων  $Ca^{++}$

Τα υψηλά επίπεδα ενδοκυττάριου ασβεστίου, η κυριότερη αιτία μετά-τραυματικής κυτταρικής βλάβης, οδηγούν στην καταστροφή των μιτοχονδρίων και συμβάλλουν στην αντιδρώσα παραγωγή ειδών οξυγόνου, ενώ πυροδοτούν τις φωσφολιπάσες και τα

πρωτεολυτικά ένζυμα, τα οποία βλάπτουν τους διαύλους  $\text{Na}^+$ , και απορυθμίζουν ή μεταβάλουν τον κυτταροσκελετό και το αξονόπλασμα. Η περίσσεια  $\text{Ca}^{++}$  μπορεί επίσης να οδηγήσει σε βλάβη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και εγκεφαλικό οίδημα [210, 212].

Καθίσταται σαφές από τους ερευνητές ότι το κύριο πρόβλημα είναι ένα λάθος στον μηχανισμό που αφαιρεί τα ιόντα ασβεστίου από τα νευρικά κύτταρα. Έχει αναφερθεί σε μελέτες, ότι όταν η αιματική ροή προς τον εγκέφαλο διαταραχθεί απότομα, όπως στην άσκηση απότομης τραυματικής δύναμης διάτμησης (π.χ. DAI), ή διακοπεί όπως στο εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), τα νευρικά κύτταρα που στερούνται οξυγόνου απελευθερώνουν χημικές ουσίες τις οποίες χρησιμοποιούν για να επικοινωνούν μεταξύ τους. Ένα εξ αυτών, το γλουταμινικό, προκαλεί πιο εκτεταμένη βλάβη προκαλώντας ροή ιόντων ασβεστίου στα επηρεασμένα και γειτονικά κύτταρα. Αυτή η ροή ασβεστίου ενεργοποιεί τις καλπαΐνες ( $\text{Ca}^{++}$ -dependent μη λυσοσωματικής πρωτεάσης), ένζυμα που διασπούν την πρωτεΐνη στην εξωτερική μεμβράνη των νευρικών κυττάρων, η οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες θα αντλούσε το ασβέστιο από το κύτταρο. Το αποτέλεσμα των δύο αυτών προσβολών είναι η επικίνδυνη αύξηση των επιπέδων ασβεστίου η οποία επιφέρει τον θάνατο των νευρώνων [214].

Περίπου 15 λεπτά με μισή ώρα μετά την βλάβη, μια διαδικασία που ονομάζεται καλπαΐνη- διάμεση πρωτεόλυση σπεκτρίνης (calpain-mediated spectrin proteolysis - CMSP) ξεκινά να λαμβάνει χώρα. Η καλπαΐνη διασπά την σπεκτρίνη, η οποία φυσιολογικά κρατά τη μεμβράνη επάνω στον κυτταροσκελετό, με άμεσο αποτέλεσμα τον κυτταρικό θάνατο. Άλλα μόρια τα οποία επίσης μπορεί να επηρεαστούν από τη δράση της καλπαΐνης είναι οι υπομονάδες των μικροσωληνίσκων, μικροσωληνίσκοι σχετιζόμενοι με πρωτεΐνες και τα νευρονημάτια [215].

Μία με έξη ώρες μετά την επίδραση της διατατικής τραυματικής δύναμης, η παρουσία ασβεστίου στο κύτταρο εκκινεί την παρουσία μεγάλων ποσοτήτων κασπάσης, μια διαδικασία που οδηγεί στην απόπτωση των κυττάρων ή «στην αυτοκτονία των κυττάρων» [213].

Τα μιτοχόνδρια, οι δενδρίτες και κατεστραμμένα μέρη του κυτταρικού σκελετού έχουν περιορισμένη ικανότητα να αναγεννηθούν και να θεραπευθούν, μια διαδικασία που απαιτεί αρκετό χρονικό διάστημα, περισσότερο από 2 εβδομάδες, για τα πρώτα θετικά αποτελέσματα αποκατάστασης. Μετά την τραυματική βλάβη τα αστροκύτταρα μπορεί να χάσουν από τον φυσιολογικό όγκο τους, να συρρικνωθούν συστοίχως της βλάβης, και να οδηγήσουν τμήματα του εγκεφάλου σε ατροφία [216].

Πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν ότι η είσοδος ιόντων ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα επάγει την έκφραση της νευροτροφίνης BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor). Όταν η εισροή ιόντων  $Ca^{++}$  είναι πολύ μεγάλης κλίμακας, όπως συμβαίνει στην περιοχή του τραυματισμού, κυρίως λόγω της αυξημένης συγκέντρωσης εξωκυττάρου γλουταμινικού, τότε επέρχεται υπερέκφραση του BDNF. Ο νεοσυντεθείς BDNF, με τη σειρά του, επάγει την περαιτέρω είσοδο ιόντων ασβεστίου στο κύτταρο με αποτέλεσμα ένα φαινόμενο θετικής ανατροφοδότησης, το οποίο όμως έχει νευροτοξικά αποτελέσματα (κυτταρικός θάνατος). Έτσι, πιθανόν εξηγείται η παρουσία των κυττάρων αυτών 4 ώρες μετά τον τραυματισμό και την απουσία των αντίστοιχων κυττάρων μια εβδομάδα μετά [217].

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ερευνητές, επί του παρόντος, δοκιμάζουν διάφορα μόρια που ίσως βοηθήσουν τα νευρικά κύτταρα να αποβάλλουν την περίσσεια ιόντων ασβεστίου [217].

Έχουν γίνει προσπάθειες για να τροποποιηθεί ή να ανασταλεί η διαδικασία της αξονικής εκφύλισης με το να εμποδίσουμε το ασβέστιο να πυροδοτήσει την πρωτεολυτική διαδικασία. Έχει παρατηρηθεί ότι τα νευρονημάτια σε τμήματα περιφερικών νεύρων ποντικών παρέμεναν δομικά άθικτα όταν επώάζονταν σε υλικό ελεύθερο ασβεστίου, ενώ αποσυντίθενται μέσα σε λεπτά σε υλικό που περιείχε ασβέστιο. Η διαμεσολαβούμενη από το ασβέστιο καταστροφή των νευρονηματίων θα μπορούσε επίσης να ανασταλεί με την προσθήκη αναστολέων ασβεστίου όπως το p – chloromercubenzoate μέσα στο υλικό επώασης [219].

Μετά τον τραυματισμό τους οι νευράξονες περιφερικά της βλάβης αποκόπτονται από το σώμα του νευρώνα και εκφυλίζονται. Το σώμα των αξονοτμημένων νευρώνων υποβάλλεται σε μία σειρά δομικών, λειτουργικών και φαινοτυπικών αλλαγών, γνωστές ως νευρωνική αντίδραση και χρωματόλυση. Η χρωματόλυση συνίσταται σε αύξηση του όγκου του σώματος του νευρώνα, στη μετάθεση του πυρήνα στην περιφέρεια και σε αποδιοργάνωση των βασεόφιλων κοκκίων (σωμάτια Nissl). Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, η χρωματόλυση αναπαριστά την αναδιοργάνωση του αδρού ενδοπλασματικού δικτύου με στόχο την αναγέννηση του νευρώνα. Η κυτταρική αυτή αντίδραση ποικίλει ανάλογα με την ηλικία, το κυτταρικό μέγεθος, το είδος, την εγγύτητα και τη φύση της βλάβης [219, 220].

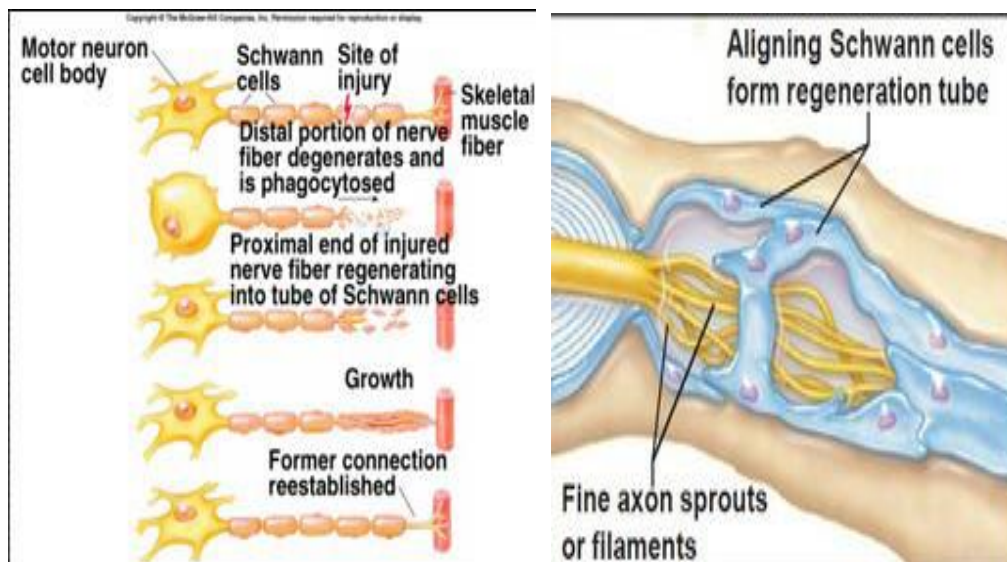
Η κατάσταση του νευράξονα είναι ο κρίσιμος παράγοντας που θα καθορίσει την έκταση της βλάβης, την πορεία της και το χρόνο και την αποκατάστασή της μετά από τον τραυματισμό. Σε μετρίου βαθμού συνθλιπτικά τραύματα η αξονική συνέχεια



συνήθως διατηρείται και έτσι η βλάβη εκδηλώνεται ως νευραπραξία ή Sunderland Type I, που υποδηλώνει μια εντοπισμένη διακοπή της αγωγιμότητας με καλές πιθανότητες λειτουργικής αποκατάστασης σε διάστημα εβδομάδων ή μηνών. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις τραυματισμού λόγω σύνθλιψης, έλξης ή συντριβής, η συνέχεια του νευράξονα μπορεί να διακοπεί. Παρόλα αυτά, η συνέχεια του ενδονευρίου και του σωλήνα που αυτός σχηματίζει παραμένει άθικτη (αξονότμηση, Sunderland Type II, III, IV). Σε αυτές τις περιπτώσεις η αναγέννηση των νευραξόνων από τα εγγύς τμήματά τους καθοδηγείται από ενδογενείς παράγοντες που τους παρέχει ο ενδονεύριος σωλήνας. Με ακόμα πιο σοβαρό τραύμα στο νευρικό στέλεχος, το ενδονεύριο καθώς και όλα τα συστατικά του νεύρου που προέρχονται από νευρικό ιστό μπορεί να υποστούν καταστροφή (νευρότμηση, Sunderland Type V). Η κατάσταση αυτή είναι σημαντικά χειρότερη από τις προαναφερθείσες. Δεν υπάρχουν πλέον ιστικές δομές που να μπορούν να οδηγήσουν τους αναπτυσσόμενους νευράξονες στην απέναντι πλευρά της βλάβης και έτσι η ανεπαρκής ή λανθασμένη αξονική καθοδήγηση καθίσταται ένα σημαντικό πρόβλημα [220].

Μετά από βλάβες των περιφερικών ινών, οι άξονες και τα έλυτρα μυελίνης περιφερικά της βλάβης εκφυλίζονται μέσω της Βαλλεριανής εκφύλισης, η οποία επηρεάζει σταδιακά και ένα μικρό τμήμα του εγγύς νευρικού κολοβώματος. Τα τελικά προϊόντα της εκφύλισης εξαλείφονται από τη συνεργατική δράση των κυττάρων Schwann και των μακροφάγων που προσελκύνονται στην περιοχή. Κατά τη μικροσκοπική διερεύνηση, τα πρώτα σημάδια εκφύλισης παρατηρούνται μέσα σε 24 ώρες από την νευρική βλάβη και παρατείνονται για 1-2 εβδομάδες ακολουθώντας μία πρόοδο από εγγύς προς την περιφέρεια. Ο ρυθμός της αξονικής αναγέννησης αρχικά είναι πολύ αργός και φτάνει μια σταθερή τιμή των 2-3 mm/day 3-4 ημέρες μετά τον τραυματισμό. Οι παράγοντες που ασκούν την πιο σημαντική επιρροή στον έλεγχο της αξονικής αναγέννησης προέρχονται από το τοπικό περιβάλλον της βλάβης. Τα υλικά για την αξονική ανάπτυξη παρέχονται κυρίως από το κυτταρικό σώμα μέσω της αξονικής μεταφοράς [221].

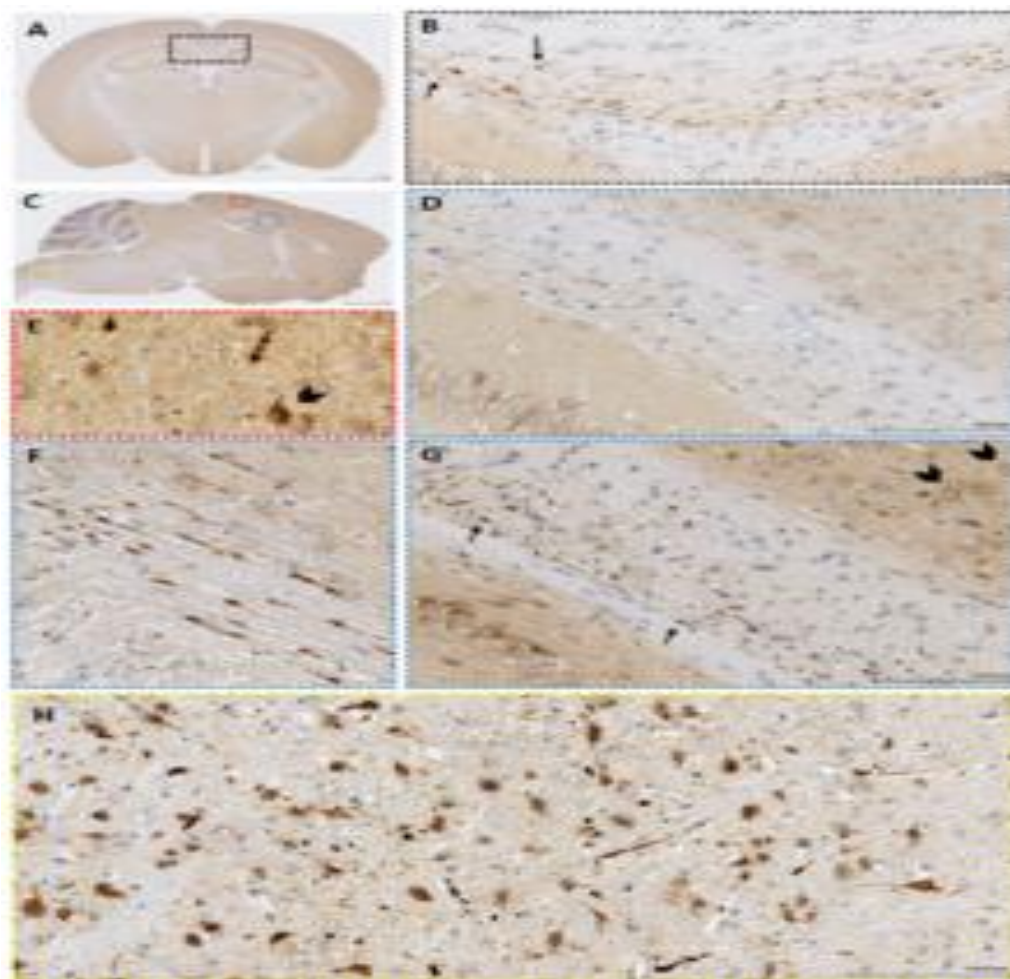
Ήδη μέσα σε ώρες από την αξονότμηση, μικρές αξονοπλασματικές εκβλαστήσεις παρατηρούνται από την άκρη του αξονοπλάσματος ως πρώτο κύμα εκβλαστήσεων το οποίο εξαφανίζεται και ακολουθείται από ένα δεύτερο κύμα που εμφανίζεται μέσα στις 2 πρώτες ημέρες. Τα κυτταρικά σώματα που επιβίωσαν του τραυματισμού παρουσιάζουν αναγεννητική αντίδραση από το εγγύς κολόβωμα με την ανάπτυξη νεοαξόνων (Εικόνα 48) [220].



**Εικόνα 48 Αναγεννητική αντίδραση των νευραξόνων μετά από τραυματισμό**

Η β-αμυλοειδή πρόδρομη πρωτεΐνη, όπως αναφέρθηκε, είναι μια νευρωνική πρωτεΐνη που κανονικά μεταφέρεται στον άξονα. Οι αξονικές συγκεντρώσεις υπό κανονικές συνθήκες είναι πολύ χαμηλές για να εκτιμηθούν από την ανοσοϊστοχημεία. Μέσα σε 30 λεπτά ή μία ώρα μετά από τον τραυματισμό στο κεφάλι, η ανοσοϊστοχημεία για τη β-APP γίνεται ορατή στη λευκή ουσία. Τρεις ώρες μετά τον τραυματισμό, η ανοσοϊστοχημεία για τη β-APP αρχίζει να δείχνει αξονικές διογκώσεις, οι οποίες φτάνουν σε μέγιστη διάμετρο περίπου 48 ώρες μετά τον τραυματισμό, τον χρόνο κατά τον οποίο οι αξονικοί βολβοί γίνονται ορατά ακόμη και με την χρώση H&E. Οι περιοχές που συνήθως εμπλέκονται είναι το στέλεχος του εγκεφάλου, η παραοβελιαία λευκή ουσία, η εσωτερική κάψουλα, ο θάλαμος και το μεσολόβιο του εγκεφάλου [222].

Η χρήση της ανοσοϊστοχημείας επιβάλλεται τα τελευταία χρόνια για την ανίχνευση της διάχυτης αξονικής βλάβης ως αιτία θανάτου και κυρίως σε περιπτώσεις που δεν παρατηρούνται μακροσκοπικές αλλοιώσεις (αιμορραγίες, θλάσεις, κλπ). Αποτελεί μία ασφαλή μέθοδο για την διάγνωση της διάχυτης αξονικής βλάβης στην καθημερινή πράξη του Ιατροδικαστή, του νευροπαθολογοανατόμου και του δικαστικού παθολογοανατόμου [223].



**Εικόνα 49** Μικροφωτογραφίες σε στεφανιαίες τομές εγκεφάλου ποντικού με χρώση APP 24 ώρες μετά την εγκεφαλική κάκωση (A,B). Οβελιαία τομή εγκεφάλου ποντικού (C). Τα ανοσοαντιδρώντα κύτταρα του νευράξονα παρατηρούνται είτε ως κοκκώδη (βολβός) (B,G,H) είτε πιο επιμήκη, ως ατρακτοειδή (F) οιδήματα στις 24 ώρες μετά την αρχική βλάβη του εγκεφάλου. Παραδείγματα ανοσοαντίδρασης (βέλη) με APP παρατηρήθηκαν στον εγκεφαλικό φλοιό κάτω από την περιοχή της σύγκρουσης (E,Z). Δεν αναγνωρίστηκε ανοσοαντίδραση με APP σε υγιή ζώα (D).

## Διαγνωστικές μέθοδοι

Επειδή οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις μπορεί να είναι απειλητικές για την ζωή του ασθενούς, ακόμα και άτομα με φαινομενικά ελαφρά τραύματα χωρίς αξιοσημείωτα συμπτώματα, απαιτούν στενή παρακολούθηση, καθώς υπάρχει πιθανότητα να εμφανίσουν αργότερα διαταραχή της κλινικής εικόνας. Ο ασθενής με ήπια τραύματα έχοντας πάρει εξιτήριο από το νοσοκομείο, καλό θα είναι να εξετάζεται κάθε 12-24 ώρες για την αποφυγή της επιδείνωσης των συμπτωμάτων [224].

Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο σύστημα εκτίμησης κρανιοκεφαλικών κακώσεων είναι από το 1974 το Σκορ Γλασκώβης το οποίο βασίζεται σε τρεις παραμέτρους, το άνοιγμα ματιών, την λεκτική ανταπόκριση και την κινητική λειτουργία, με ορισμένες τροποποιήσεις για τα παιδιά που δεν ομιλούν [225].

### **Ταξινόμηση ΚΕΚ βάσει Σκορ Γλασκώβης**

- ✚ Ήπιες 13-15
- ✚ Μεσαίες 9-12
- ✚ Βαρειές 3-8

Για τα μικρά παιδιά χρησιμοποιείται η Παιδιατρική Κλίμακα Γλασκώβης.

### **Σκορ Γλασκώβης (Παιδιών που δεν ομιλούν)**

#### ➤ **Άνοιγμα Ματιών**

- ✚ Αυτόματα 4
- ✚ Σε ομιλία 3
- ✚ Σε πόνο 2
- ✚ Κανένα 1

#### ➤ **Λεκτική Ανταπόκριση**

- ✚ Ευερέθιστο κλάμα 4
- ✚ Κλάμα σε πόνο 3
- ✚ Μουγκρίζει σε πόνο 2
- ✚ Καμία 1

#### ➤ **Κινητική Ανταπόκριση**

- ✚ Υπακούει εντολές 6
- ✚ Εντοπίζει πόνο 5
- ✚ Απομακρύνεται από πόνο 4
- ✚ Κάμψη αποφλοίωσης 3
- ✚ Έκταση απεγκεφαλισμού 2
- ✚ Καμία 1

# Glasgow Coma Scale

Ανοιγμα Ματιών	Ομιλία	Κίνηση
		
Αυθόρμητο > 4	Προσανατολισμένη > 5	Υπακοή σε εντολές > 6
Με ήχο > 3	Σε σύγχυση > 4	Περιορισμένη > 5
Με πίεση > 2	Μόνο λέξεις > 3	Κανονικό λύγισμα > 4
Καθόλου > 1	Μόνο ήχους > 2	Αφύσικο λύγισμα > 3
	Καθόλου > 1	Έκταση άκρων > 2
		Καθόλου > 1
<b>GLASGOW COMA SCALE SCORE</b>		
<b>Ήπιο</b> <b>13-15</b>	<b>Μέτριο</b> <b>9-12</b>	<b>Σοβαρό</b> <b>3-8</b>

Εικόνα 50 Glasgow Coma Scale

Η πλειοψηφία των κρανιοκεφαλικών κακώσεων σε βρέφη και παιδιά είναι αποτέλεσμα πτώσεων από μικρό ύψος, δηλαδή καρέκλες, τραπέζια, πολυθρόνες. Σε μία μελέτη το 50% των επισκληριδίων αιματωμάτων συνέβη από πτώσεις < 1.5m. Σε μία άλλη μελέτη, 24% των κακώσεων κεφαλής συνέβη λόγω παιδικής κακοποίησης. Οι ακτινογραφίες κρανίου έχουν χαμηλή ευαισθησία και εξειδίκευση για την ανίχνευση ενδοκρανιακών βλαβών. Η συχνότητα ενδοκρανιακής βλάβης σε παιδιά νευρολογικώς φυσιολογικά μετά από απώλεια συνείδησης είναι 0-7%. Οι κλινικοί παράμετροι δεν έχουν καλή συσχέτιση με την πρόγνωση ενδοκρανιακής βλάβης, γι' αυτό αρκετά κέντρα προχωρούν σε διενέργεια CT εγκεφάλου και επί φυσιολογικού αποτελέσματος μη εισαγωγής του παιδιού. Πάντως, άλλα κέντρα δεν εκτελούν CT εγκεφάλου σε παιδιά με ήπια κρανιοκεφαλική κάκωση, διότι η πιθανότητα ενδοκρανίου βλάβης και νευροχειρουργικής παρέμβασης είναι μικρή (0.3%). Σε μία τρίτη μελέτη με 883 βρέφη και παιδιά CT εγκεφάλου με ευρήματα υπήρχαν στις πιο κάτω καταστάσεις: εστιακά νευρολογικά σημεία, επιδείνωση ή επιμονή συμπτωμάτων σχετιζομένων με κρανιοκεφαλική κάκωση, ένδειξη καταγμάτων βάσεως κρανίου ή εμπεισμάτων, διατιτραίνουσες κακώσεις και διαταραχές αιμόστασης. Τα βρέφη είναι πιο δύσκολο να εκτιμηθούν. Η ύπαρξη αιμορραγιών αμφιβληστροειδούς υποδηλώνει

κακοποίηση. Η μεγαλύτερη συχνότητα ενδοκρανιακών βλαβών ευρίσκεται σε βρέφη < 12 μηνών, γι' αυτό ενδείκνυται επιθετική πολιτική νευροαπεικόνισης σε αυτή την κατηγορία ασθενών, αφού δεν παρατηρείται σε ποσοστό 58%, απώλεια συνείδησης, ναυτία, σπασμοί. Σε άλλη μελέτη τέλος βρέθηκε ότι παιδιά που έπεσαν από ύψος < 1.5m, δεν είχαν τραύμα κεφαλής εξωτερικό και είχαν φυσιολογική νευρολογική εξέταση, είχαν πιθανότητα ενδοκρανιακής βλάβης 0% [226,227]

Η κροταφική πρήξη είναι σημαντική σε παιδιά < 2 ετών για να αναπτύξουν καθυστερημένα λεπτομηνιγγικές κύστεις. Γραμμικά ή διαστατικά κατάγματα σε νέα παιδιά προδιαθέτουν στην ανάπτυξη κύστεων με περιεχόμενο ENY. Αυτές οι κύστες εμποδίζουν την σύγκλιση των καταγμάτων και συμβάλουν στην ύπαρξη ενός αναπτυσσόμενου κατάγματος κρανίου [228].

Ένα άριστο Σκορ Γλασκώβης σχετίζεται με μικρή πιθανότητα νευροχειρουργικών βλαβών, εν τούτοις δεν μπορεί να αποκλείσει την ύπαρξη μιας σημαντικής ενδοκράνιας βλάβης [226].

Γενικά, εργαστηριακές εξετάσεις έχουν μικρή αξία σε ασθενείς με ήπια κρανιοκεφαλική κάκωση. Εάν χρειάζεται κάποια εξέταση αίματος, αυτή πρέπει να είναι μέτρηση γλυκόζης, ιδιαίτερα όταν υπάρχει μεταβολή του επιπέδου συνείδησης, όπως στη διάχυτη αξονική βλάβη.

Λαμβάνοντας υπόψη την κλινική εικόνα και τον μηχανισμό της κάκωσης μπορεί να απαιτηθούν απεικονιστικές εξετάσεις.

Αν και η ακτινογραφία κρανίου είναι εύκολη και φθηνή, πολλές μελέτες δείχνουν ότι αυτή η εξέταση είναι χαμηλής ευαισθησίας και εξειδίκευσης για ενδοκράνια βλάβη. Παρά το ότι ένα κάταγμα κρανίου αυξάνει την πιθανότητα ενδοκράνιας βλάβης κατά 2-200 φορές, μέχρις και 79% των ενδοκρανιακών βλαβών δεν σχετίζεται με κάταγμα κρανίου. Στην μελέτη του Masters βρέθηκε ότι 91% των ασθενών με κάταγμα κρανίου δεν είχε ενδοκράνια βλάβη, ενώ 51% των ασθενών με ενδοκράνια βλάβη δεν είχαν κάταγμα κρανίου. Ακτινογραφίες κρανίου δεν ενδείκνυται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, αντιθέτως η αξονική τομογραφία εγκεφάλου με οστικά παράθυρα αποτελεί εξέταση εκλογής [227, 228].

Εξαιρεση αποτελεί η διερεύνηση σε παιδί < 2 ετών με βρεγματικό τραύμα, όπου η ακτινογραφία κρανίου (4 λήψεις, ΟΠ, ΑΡ, ΔΕ, Townes) είναι επαρκής, ενώ αν υπάρχει υποψία κακοποίησης ενδείκνυται η αξονική τομογραφία εγκεφάλου με οστικά παράθυρα. Σε τέτοια περίπτωση, κακοποιημένα παιδιά έχουν βρεθεί να έχουν πολλαπλά κατάγματα

(30.8% έναντι 9.5%,  $p=0.0036$ ), αμφοτερόπλευρα κατάγματα(18% έναντι 3.2%,  $p=0.0395$ ) και κατάγματα που διασταυρώνονται με ραφές (25% έναντι 9.5%,  $p=0.0264$ ), σε σχέση με παιδιά που τραυματίζονται τυχαία.

Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου χωρίς σκιαγραφικό είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη και ειδική για την αναγνώριση καταγμάτων, θλάσεων, υπαραχνοειδών, επισκληριδίων και υποσκληριδίων αιματωμάτων και αποτελεί εξέταση εκλογής για κρανιοκεφαλικές κακώσεις με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών. Μία αξονική τομογραφία μπορεί να προσδιορίσει προσωπικά κατάγματα και βοηθά στην εκτίμηση κακώσεων αυχενικής μοίρας σπονδυλικής στήλης. Μειονέκτημα της αξονικής τομογραφίας είναι η μειωμένη ευαισθησία στην διάγνωση καταγμάτων βάσεως κρανίου και παρεγχυματικής βλάβης κοντά στην βάση του εγκεφάλου. Επίσης το δυναμικά αιμοδυναμικά ασταθές άτομο πρέπει να παρακολουθείται στενά για πιθανή επιδείνωση. Ένας ασθενής νευρολογικά ακέραιος με φυσιολογικό επίπεδο συνείδησης, φυσιολογική νευρολογική εξέταση, και φυσιολογική αξονική τομογραφία μπορεί να λάβει εξιτήριο και να μην παραμείνει για παρακολούθηση [226-230].

Αν και η αξονική τομογραφία παραμένει η εξέταση εκλογής στην οξεία μετατραυματική νευρο-απεικόνιση, η μαγνητική τομογραφία είναι πιο ευαίσθητη για βλάβες του στελέχους, διάχυτη αξονική βλάβη και μη αιμορραγική παθολογία. Η αξία της καθίσταται πιο σαφής αρκετές μέρες μετά το ατύχημα, οπότε η μαγνητική τομογραφία ξεπερνάει την αξονική στην αναγνώριση όλων των τραυματικών βλαβών εκτός των καταγμάτων. Πάντως η μαγνητική τομογραφία έχει επίσης πλεονέκτημα σε ασθενείς με ήπια κρανιοκεφαλική κάκωση και μεταδιασεισικό σύνδρομο. Μειονέκτημα της μεθόδου είναι το υψηλό κόστος, η μειωμένη διαθεσιμότητα και το ότι ορισμένες συσκευές παρακολούθησης δεν μπορούν να βρίσκονται κοντά στον τομογράφο [194-196].

Ανωμαλίες στα ακουστικά προκλητά δυναμικά του εγκεφαλικού στελέχους (BAEPs) παρατηρούνται στην ήπια κρανιοκεφαλική κάκωση, μέχρι και 6 εβδομάδες μετά τον τραυματισμό, βεβαιώνοντας την ύπαρξη αλλοιώσεων στον φλοιό και το εγκεφαλικό στέλεχος, αλλά χωρίς να υπάρχει συσχέτιση με την πρόγνωση. Η εξέταση SPECT (αξονική τομογραφία εκπομπής φωτονίων) μπορεί να αναγνωρίζει οίδημα που δεν φαίνεται στη CT ή στην MRI, χωρίς όμως αυτό να έχει κλινική σημασία. Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) είναι πιο ευαίσθητη στην αναγνώριση υποκλινικής εγκεφαλικής βλάβης απ' ό,τι η MRI. Νευροψυχολογικές μελέτες με την εκτίμηση της προσοχής, χρόνου αντίδρασης και επεξεργασίας πληροφοριών δείχνουν ανωμαλίες άμεσα μετατραυματικά και έως 6 μήνες μετά [194-196].

Στους ανθρώπους, η χρήση διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού (TMS) βοήθησε στο να αναγνωριστούν οι πλαστικές αλλαγές στην αναδιοργάνωση του κινητικού συστήματος μετά από τραυματισμούς. Το πρότυπο που προκύπτει μετά από αναστρέψιμη ή μόνιμη απενεργοποίηση του περιφερικού νεύρου αποτελείται από μεγεθυμένη αντιπροσώπευση στις φλοιϊκές περιοχές και από προκλητά κινητικά δυναμικά για τους μύες εγγύς της περιφερικής βλάβης, παράλληλα με μείωση και στο τέλος εξαφάνιση των κινητικών χαρτών των πλήρως απονευρωμένων μυών. Μερικές από αυτές τις βλάβες είναι εμφανείς μερικά λεπτά μετά από ισχαιμικό νευρικό μπλοκ, εβδομάδες μετά από βλάβη του νωτιαίου μυελού και μερικούς μήνες μετά από ακρωτηριασμό [194-196].

Η αγγειογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση παθολογίας από τα αγγεία όταν συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου, όπως διεισδυτική κάκωση, είναι παρόντες. Η λειτουργική απεικόνιση μπορεί να μετρήσει τον μεταβολισμό ή την αιματική ροή του εγκεφάλου και τη δραστηριότητα των νευρικών κυττάρων σε συγκεκριμένες περιοχές του, συμβάλλοντας στον καθορισμό της πρόγνωσης. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα επίσης χρησιμοποιείται για την μέτρηση της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου [194-196].

## **Θεραπεία**

Είναι σημαντικό η αντιμετώπιση να ξεκινήσει μέσα στη λεγόμενη "χρυσή ώρα" μετά το συμβάν. Δεν υπάρχει επί του παρόντος συγκεκριμένη θεραπεία για τη Διάχυτη Αξονική Βλάβη πέραν αυτού που γίνεται για κάθε τύπο κλειστής κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης, συμπεριλαμβανομένων την αιμοδυναμική σταθεροποίηση του ασθενούς και τον περιορισμό της αύξησης της ενδοκράνιας πίεσης (ICP). Ασθενείς με μέτριες έως βαριές κακώσεις είναι πιθανό να νοσηλευθούν σε μονάδα εντατικής θεραπείας κάτω από στενή νευροχειρουργική παρακολούθηση. Στην οξεία φάση το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό σταθεροποιεί τον άρρωστο και προσπαθεί να προλάβει περαιτέρω τραυματισμό, μιας και λίγα μπορούν να γίνουν για να αναστραφεί η αρχική βλάβη που προκλήθηκε από την κάκωση. Η φυσικοθεραπεία είναι η κύρια αντιμετώπιση για την υποξεία και τη χρόνια φάση της αποκατάστασης [231].

Η αρχική αντιμετώπιση περιλαμβάνει τη μεταφορά του ασθενούς σε εξειδικευμένο κέντρο αντιμετώπισης κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων. Τόσο κατά τη μεταφορά, όσο και κατά την παραμονή στο νοσοκομείο, το κύριο βάρος της αντιμετώπισης πέφτει στην εξασφάλιση



επαρκούς οξυγόνου στον εγκέφαλο, διατήρησης φυσιολογικής εγκεφαλικής αιματικής ροής και ελέγχου της ενδοκράνιας πίεσης, μιας και υπερβολικές αυξήσεις στην τιμή της οδηγούν σε θανατηφόρο εγκολεασμό του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Η χειρουργική επέμβαση πραγματοποιείται όταν υπάρχει βλάβη με τη μορφή χωροκατακτητικής εξεργασίας ή για την αφαίρεση αντικειμένων που έχουν διεισδύσει στον εγκέφαλο ενώ δεν αποτελεί θεραπευτική επιλογή στην διάχυτη αξονική βλάβη [232].

Η νευροαπεικόνιση είναι βοηθητική αλλά όχι ακριβής στην ανίχνευση αυξήσεων της ενδοκράνιας πίεσης. Πιο ακριβής μέθοδος παρακολούθησης της ενδοκράνιας πίεσης είναι η τοποθέτηση ενός καθετήρα στην μία από τις δύο πλάγιες κοιλίες του εγκεφάλου ώστε να επιτυγχάνετε η παροχέτευση εγκεφαλονωτιαίου υγρού, μειώνοντας την ενδοκράνια πίεση. Η αντιμετώπιση της αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης μπορεί να είναι τόσο απλή όσο η κλίση του κρεβατιού του ασθενούς και η επιπέδωση της κεφαλής προκειμένου να αποφευχθεί η ροή αίματος μέσω των φλεβών του τραχήλου. Ύπνωση (καταστολή), αναλγησία και μυοχαλαρωτικά φάρμακα χρησιμοποιούνται συχνά. Υπέρτονα διαλύματα μπορούν να βελτιώσουν την ενδοκράνια πίεση μειώνοντας την ποσότητα της περίσσειας του υγρού στον εγκέφαλο (οίδημα), πρέπει όμως να χρησιμοποιούνται με προσοχή για να μην υπάρχουν ηλεκτρολυτικές διαταραχές ή καρδιακή ανεπάρκεια. Η μανιτόλη, ένα ωσμωτικό διουρητικό, έχει προταθεί για αυτό το σκοπό, δεν υπάρχουν όμως αξιόπιστες μελέτες που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητά της. Διουρητικά, φάρμακα που αυξάνουν την ποσότητα των αποβαλλόμενων ούρων και μειώνουν την περίσσεια των υγρών στον οργανισμό, μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση της αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης, πάντα με προσοχή γιατί μπορεί να προκαλέσουν υπογκαιμία (ανεπαρκές ισοζύγιο υγρών). Ο υπεραερισμός (μεγαλύτερες και/ή γρηγορότερες αναπνοές) μειώνει τα επίπεδα του διοξειδίου του άνθρακα και προκαλεί αγγειοσύσπαση. Αυτή μειώνει την αιματική ροή στον εγκέφαλο και συνακόλουθα και την ενδοκράνια πίεση, δυνητικά όμως προκαλεί ισχαιμία και γι'αυτό χρησιμοποιείται για μικρά χρονικά διαστήματα [233].

Μηχανική υποστήριξη της αναπνοής μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να εξασφαλιστεί η επαρκής παροχή οξυγόνου. Η υπόταση (χαμηλή αρτηριακή πίεση), η οποία προμηνύει κακή πρόγνωση, μπορεί να αντιμετωπιστεί με την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών. Η αδυναμία διατήρησης επαρκούς αρτηριακής πίεσης οδηγεί σε μη επαρκή αιματική ροή στον εγκέφαλο. Η αρτηριακή πίεση μπορεί να κρατηθεί τεχνητά σε υψηλό επίπεδο και κάτω από ελεγχόμενες συνθήκες, με τη χορήγηση επινεφρίνης ή παρόμοιων φαρμάκων.

Αυτό βοηθά στην επαρκή άρδευση του εγκεφάλου. Η θερμοκρασία του σώματος διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα, επειδή η άνοδος της, αυξάνει τις μεταβολικές ανάγκες του εγκεφάλου. Οι επιληπτικές κρίσεις είναι συνήθεις. Αντιμετωπίζονται με τη χρήση βενζοδιαζεπινών, πάντα προσεκτικά γιατί αυτά τα φάρμακα καταστέλλουν την αναπνοή και μειώνουν την αρτηριακή πίεση [234].

Η χορήγηση της πολυαιθυλενογλυκόλης απέδειξε, μετά από πρόσφατη έρευνα σε αρουραίους, ότι βοηθά στο «σφράγισμα» της κυτταρικής μεμβράνης από την καταστροφική, για το κύτταρο, εισροή ιόντων ασβεστίου. Οι αρουραίοι που έλαβαν άμεσα θεραπεία με πολυαιθυλενογλυκόλη από την στιγμή που έγινε αντιληπτή, κλινικά ή/και απεικονιστικά, η διάχυτη αξονική βλάβη δεν κατέδειξαν κυτταροτοξικό οίδημα στην MRI 7 ημέρες μετά από την τραυματική βλάβη [24].

## Πρόγνωση

Η πρόγνωση διαφέρει ανάλογα με τον τύπο της βλάβης. Η υπαραχνοειδής αιμορραγία σχεδόν διπλασιάζει τη θνησιμότητα. Το υποσκληρίδιο αιμάτωμα σχετίζεται με φτωχή πρόγνωση και αυξημένη θνησιμότητα, ενώ ασθενείς με επισκληρίδιο αιμάτωμα αναμένεται να έχουν ίαση αν λάβουν έγκαιρα νευροχειρουργική αντιμετώπιση. Η διάχυτη αξονική βλάβη οδηγεί σε κώμα και έχει κακή πρόγνωση. Στους ελαφριούς ενδοκράνιους τραυματισμούς με διάχυτη αξονική βλάβη η επάνοδος και η ανάρρωση του ασθενή μπορεί να είναι πιθανή, αν και αποτελεί σπάνια εξέλιξη. Το 90% των επιζώντων με διάχυτη αξονική βλάβη παραμένουν σε παρατεταμένο κώμα. Το υπόλοιπο 10% των ασθενών που θα καταφέρει να ξυπνήσει παραμένει σε φυτική κατάσταση ή με βαρύτερες ψυχοκινητικές μόνιμες αναπηρίες [235-237].

Οι ιατρικές επιπλοκές σχετίζονται με κακή πρόγνωση. Παραδείγματα είναι η υπόταση, η υποξία, η μειωμένη πίεση στην αιματική ροή του εγκεφάλου και τα μεγάλα διαστήματα με αυξημένη ενδοκράνια πίεση. Η ταχεία κατάδειξη και αντιμετώπιση μιας ενδοκράνιας βλάβης μειώνει την πιθανή εμφάνιση δευτερογενούς βλάβης (διάχυτο εγκεφαλικό οίδημα, εγκολεασμός, νέκρωση κλπ.) ή την επιπλέον επιβάρυνση του ασθενούς [235-238].

Τα χαρακτηριστικά του ασθενούς επίσης επηρεάζουν την πρόγνωση. Παράγοντες που την κάνουν λιγότερο ευνοϊκή είναι η λήψη εξαρτησιογόνων ουσιών, η κατάχρηση αλκοόλ και η ηλικία (πάνω από 60 ή κάτω από 2 έτη) [236].

Πρόσφατη έρευνα που πραγματοποιήθηκε ώστε να μας δώσει νέα στοιχεία για την πρόγνωση στη διάχυτη αξονική βλάβη ήταν το 2013 από τη Fei Cao και τους συνεργάτες της, Καθηγήτρια Νευροχειρουργικής στο Πρώτο Νοσοκομείο το οποίο συνδέεται με την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Zhejiang στην Κίνα, σε σύνολο 43 ασθενών οι οποίοι ευρίσκονταν σε παρατεταμένο κώμα μετά από ενδοκράνια τραυματική βλάβη με απεικονιστική επιβεβαίωση αυτής τη Διάχυτη Αξονική Βλάβη, και οποίοι έλαβαν προκλητά σωματο-αισθητικά δυναμικά ένα μήνα μετά τον τραυματισμό [239].

Τα προκλητά σωματο-αισθητικά δυναμικά που έλαβαν οι ασθενείς βαθμολογήθηκαν ως φυσιολογικά, μη φυσιολογικά και απόντα (grade I-III) σύμφωνα με την επέκταση και τον χρόνο κεντρικής αγωγής του N20 (η απουσία φλοιώδους ανταπόκρισης N20 είναι πάντοτε συνυφασμένη με δυσμενή έκβαση της πορείας του ασθενή). Το αποτέλεσμα σε ασθενείς με προκλητά σωματο-αισθητικά δυναμικά grade III ήταν σε κάθε περίπτωση δυσμενής και η προγνωστική ακρίβειά τους ήταν 100%, ενώ η προγνωστική ακρίβειά τους στις περιπτώσεις μη αφύπνισης ασθενούς προσδιορίζεται στο 80%. Η προγνωστική ακρίβεια των προκλητών σωματο-αισθητικών δυναμικών grade I για την ευνοϊκή πορεία του ασθενούς αλλά και τη δυνατότητα αφύπνισής του φτάνει το 86% και το 100%, αντίστοιχα [239].

Αυτά τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι ο βαθμός (grade) των προκλητών σωματο-αισθητικών δυναμικών συσχετίζεται στενά με τη σοβαρότητα του κώματος και τον βαθμό ανάρρωσης. Αντιλαμβανόμαστε λοιπόν, ότι τα προκλητά σωματο-αισθητικά δυναμικά αποτελούν ένα πολύτιμο διαγνωστικό εργαλείο στην αξιολόγηση της πρόγνωσης σε ασθενείς οι οποίοι ευρίσκονται σε παρατεταμένο κώμα με διάχυτη αξονική βλάβη [239].

## **Ανοσοϊστοχημική Μέθοδος**

Η ανοσοϊστοχημική μέθοδος επιλέχθηκε για την διερεύνηση της έκφρασης των προς μελέτη πρωτεϊνών στο μικροπεριβάλλον του φυσιολογικού παρεγχύματος του εγκεφάλου και σε εγκεφάλους με διάχυτη αξονική βλάβη και θλάσεις. Πρόκειται για μία μορφολογική ημιποσοτική μέθοδο, η οποία χρησιμοποιείται ευρέως τόσο στην καθημερινή πρακτική της ιστολογικής διάγνωσης όσο και στην έρευνα, χαρακτηρίζεται από την εφαρμογή των αρχών της ανοσολογίας για τη μελέτη των κυττάρων και βασίζεται στην αρχή της αναγνώρισης ενός αντιγόνου από το αντίσωμα. Αντιγόνο είναι μία ενδοκυττάρια ή εξωκυττάρια πρωτεΐνη του υπό μελέτη ιστού και αντίσωμα ένας ειδικός αντιορός που

παρασκευάζεται ή είναι διαθέσιμος στο εμπόριο, ο οποίος συνδέεται ειδικά με την πρωτεΐνη. Το αντίσωμα είναι συνδεδεμένο είτε με κάποιο φθορίζον μόριο (ροδαμίνη, Texas Red), είτε με κάποιο ένζυμο (υπεροξειδάση, αλκαλική φωσφατάση) που καταλύει μια χημική αντίδραση παράγοντας χρώμα. Στην πρώτη περίπτωση η ανίχνευση του αντισώματος (και άρα και του αντιγόνου) επάνω στην ιστολογική τομή γίνεται σε μικροσκόπιο φθορισμού, ενώ στη δεύτερη περίπτωση (ανοσοενζυμική τεχνική) σε φωτονικό μικροσκόπιο [240].

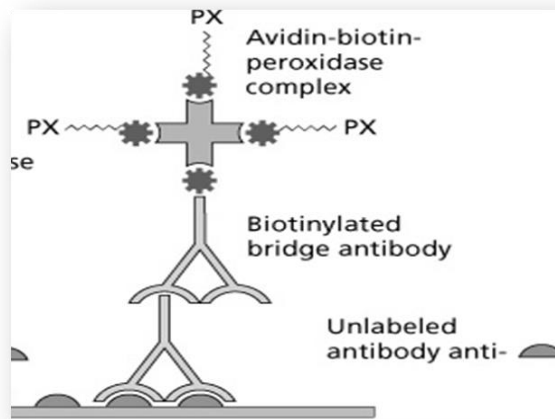
Συνήθως, χρησιμοποιείται η ανοσοενζυμική τεχνική με ένζυμο την υπεροξειδάση και βασίζεται στη διάσπαση του υπεροξειδίου του υδρογόνου ( $H_2O_2$ ) σε νερό και οξυγόνο. Για την αντίδραση αυτή οξειδώνονται ουσίες, παράγοντας χρώμα. Οι ουσίες αυτές ονομάζονται χρωμογόνα. Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο χρωμογόνο είναι η 3,3' διάμινοβενζιδίνη (DAB).

Η ανοσοενζυμική μέθοδος ανοσοϊστοχημείας έχει πολλά πλεονεκτήματα. Πρόκειται για οικονομική και σχετικά σύντομη τεχνική, με μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα, η οποία μπορεί να εφαρμοστεί σε υλικό που έχει επεξεργαστεί με απλό τρόπο (μονιμοποίηση σε φορμαλδεΐδη και έγκλειση σε παραφίνη) ακόμα και μετά από χρόνια αποθήκευσης του υλικού. Επιπλέον, τα αποτελέσματα είναι μόνιμα και είναι δυνατό να επανεκτιμηθούν μετά από αρκετό χρονικό διάστημα. Η σημαντικότερη όμως συμβολή της είναι η δυνατότητα μελέτης της έκφρασης των πρωτεϊνών *in situ* στον ιστό και η ακριβής συσχέτιση με μορφολογικές παραμέτρους, που επιτρέπουν την ταυτοποίηση όχι μόνο του υποκυτταρικού διαμερίσματος, που εντοπίζεται η πρωτεΐνη (μεμβράνη, κυτταρόπλασμα, περιοχή Golgi, πυρήνας) αλλά και του είδους του κυττάρου, το οποίο εκφράζει την πρωτεΐνη. Επομένως, αποτελεί πολύτιμη τεχνική για την μελέτη των νεοπλασματικών κυττάρων και του μικροπεριβάλλοντος των νεοπλασμάτων [241].

Υπάρχουν αρκετά πρωτόκολλα ανοσοϊστοχημείας. Το πιο απλό είναι το άμεσο, στο οποίο το πρωτογενές αντίσωμα είναι συνδεδεμένο με το σύστημα ανίχνευσης (π.χ. το ένζυμο) και δεν περιλαμβάνει επιπλέον βήματα [240, 241]. Ωστόσο, η μέθοδος αυτή έχει μικρή ευαισθησία και χαμηλή ένταση σήματος και γρήγορα αντικαταστάθηκε από έμμεσες μεθόδους, στις οποίες μετά από το πρώτο αντίσωμα ακολουθεί προσθήκη δεύτερου αντισώματος εναντίον του πρώτου (anti-IgG). Το δεύτερο αντίσωμα είναι συνδεδεμένο με το σύστημα ανίχνευσης.

Άλλες τεχνικές χρησιμοποιούν την ιδιότητα της αβιδίνης [Avidin-Biotin Conjugate (ABC) method] ή της συγγενούς ουσίας στρεπταβιδίνης [Labeled StreptAvidin Biotin (LSAB) method] να συνδέεται με μεγάλη συγγένεια με τη βιοτίνη. Στην περίπτωση αυτή το δευτερογενές αντίσωμα (anti-IgG) είναι βιοτινιλωμένο, ενώ υπάρχει και ένα τρίτο στάδιο, στο οποίο προστίθεται ένα σύμπλοκο αβιδίνης-βιοτίνης-υπεροξειδάσης ή στρεπταβιδίνης-υπεροξειδάσης. Σχηματικά απεικονίζονται οι διάφορες τεχνικές ανοσοϊστοχημείας στην Εικόνα 52.

Ωστόσο, οι παραπάνω τεχνικές έχουν χαμηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα από εκείνες που χρησιμοποιούν συστήματα ανίχνευσης που βασίζονται στα πολυμερή, όπως το EnVision σύστημα. Η τεχνική αυτή επιτρέπει τη δέσμευση ενός μεγάλου αριθμού (έως 100) μορίων ενζύμου σε ένα δευτερογενές αντίσωμα. Έχει το πλεονέκτημα ότι γίνεται σε δυο βήματα (πρωτογενές και δευτερογενές αντίσωμα), έχει χαμηλή χρώση υποστρώματος και δεν παρουσιάζει μη ειδική χρώση μια και δε χρησιμοποιεί βιοτίνη (αποφυγή προβλημάτων από ενδογενή βιοτίνη), ενώ τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται έχουν μεγάλη σταθερότητα [242].



Εικόνα 52 Τεχνικές ανοσοϊστοχημείας: Άμεση μέθοδος, Έμμεση μέθοδος και ABC μέθοδος



# **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**





## **ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ**

### **Υλικό**

Το υλικό μας αποτέλεσαν τομές εγκεφάλων που ελήφθησαν από νεκροτομικό υλικό από άτομα, ηλικίας από 17 έως 72 ετών, που κατέληξαν λόγω τροχαίων ατυχημάτων ή/και πτώση εξ' ύψους, κατά τη χρονική περίοδο 2012-2016, και υπέστησαν νεκροτομικό έλεγχο στο Εργαστήριο Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Οι νεκροτομές πραγματοποιήθηκαν 8-12 ώρες μετά το θάνατο. Σε όλες τις περιπτώσεις πραγματοποιήθηκε πλήρης Ιατροδικαστική διερεύνηση, αυτοψία, νεκροψία και νεκροτομή, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης των μηχανισμών τραυματισμού σύμφωνα α) με τις βλάβες των μαλακών μορίων και των οστικών δομών του κρανίου, τόσο του προσωπικού όσο και του σπλαχνικού, και των ενδοκρανιακών δομών (επισκληρίδιο και υποσκληρίδιο αιμάτωμα και υπαραχνοειδή αιμορραγία) και β) του εγκεφάλου, εστιακές και διάχυτες εγκεφαλικές κακώσεις. Στα περιστατικά που νοσηλεύτηκαν καταγράφηκαν και μελετήθηκαν οι σχετικές πληροφορίες από την νευροχειρουργική εκτίμηση. Συμπληρωματικές πληροφορίες σχετικά με τις συνθήκες θανάτου συλλέχθηκαν από τις προανακριτικές αρχές και τα στοιχεία προανάκρισης του κάθε περιστατικού.

### **Λήψη ιστών**

Μετά την διάνοιξη της κρανιακής κοιλότητας, αφαιρέθηκε η σκληρά μήνιγγα και ακολούθως ο εγκέφαλος. Οι εγκέφαλοι, αφαιρέθηκαν εξ' ολοκλήρου, ζυγίστηκαν και στη συνέχεια μονιμοποιήθηκαν σε διάλυμα φορμόλης 10% για δυο εβδομάδες. Ακολούθως, σε κάθε εγκέφαλο έγιναν κάθετες, παράλληλες τομές ανά 1 έως 1.5 εκατοστά, περιγράφοντας τα μακροσκοπικά ευρήματα. Έγινε δειγματοληψία από το μεσολόβιο, την λευκή ουσία, το εγκεφαλικό στέλεχος και τον υποθάλαμο.

### **Εγκλεισμός ιστών σε κύβους παραφίνης και μικροτόμιση**

Πριν τον εγκλεισμό των ιστών σε κύβους παραφίνης γινόταν η μακροσκοπική αναγνώριση του τραύματος και ακολουθούσε η σκλήνωσή τους βάσει κλασικών παθολογοανατομικών πρωτοκόλλων με την τοποθέτηση σε καψάκια με τον αντίστοιχο αριθμό κάθε περίπτωσης.

Αναλυτικά, οι εγκέφαλοι τοποθετούνταν σε καψάκια και στη συνέχεια ξεπλένονταν με τρεχούμενο νερό. Ακολουθούσε η διαδοχική σειρά αφυδάτωσης και εγκλεισμού σε παραφίνη ως εξής: 1 ώρα σε αλκοόλη 50%, 1 ώρα σε αλκοόλη 70%, 1 ώρα σε αλκοόλη 95%, 30 λεπτά σε αλκοόλη 100%, ολονύκτια παραμονή σε αλκοόλη 100%, 1 ώρα σε ξυλόλη (I), 1 ώρα σε ξυλόλη (II), 1 ώρα σε παραφίνη (I), 1 ώρα σε παραφίνη (II) (όλα τα βήματα γίνανε σε αυτόματη ιστοκινέτα) και τέλος εγκλεισμός σε κύβο παραφίνης με τη χρήση ειδικού σκηνωτικού μηχανήματος. Μετά το πέρας της διαδικασίας ακολούθησε μικροτόμηση των ιστών σε τομές πάχους 4 μm.

### **Χρώση Αιματοξυλίνης-Ηωσίνης (Α-Ε)**

Η χρώση της Αιματοξυλίνης-Ηωσίνης (Α-Ε) έγινε για την ιστολογική εκτίμηση των τομών και την αναγνώριση διαφόρων παθολογοανατομικών καταστάσεων (θλάσεις, νέκρωση, ισχαιμικές αλλοιώσεις, κ.τ.λ.).

Η χρώση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας κλασσικό πρωτόκολλο Α-Η ως εξής:

1. Αποπαραφίνωση των τομών σε 2 διαδοχικά διαλύματα ξυλόλης (10 λεπτά σε κάθε διάλυμα).
2. Ενυδάτωση σε βαθμιδούμενα διαλύματα αλκοόλης και νερού.
3. Τοποθέτησή τους σε απεσταγμένο νερό για 5 λεπτά.
4. Εμβάπτιση στο διάλυμα αιματοξυλίνης για 10 λεπτά.
5. Τοποθέτησή τους σε τρεχούμενο νερό βρύσης για 10 λεπτά.
6. Διαφοροποίηση σε διάλυμα όξινης αλκοόλης (0.25 ml HCl ανά 100 ml 70% αλκοόλη) για 30-60 δευτερόλεπτα.
7. Έκπλυση σε τρεχούμενο νερό βρύσης για περίπου 1-2 λεπτά.
8. Επώαση για περίπου 2 λεπτά
9. Ξέπλυμα με νερό βρύσης για 5 λεπτά.
10. Αφυδάτωση των τομών σε διαδοχικά, βαθμιδούμενα διαλύματα αλκοόλης και ξυλόλης.
11. Κάλυψη τομών με καλυπτίδα.

Τα πλακίδια αιματοξυλίνης-ηωσίνης εξετάστηκαν από δύο ερευνητές (Α.Μ. και Χ.Κ.), ένας παθολογοανατόμος και ένας ιατροδικαστής. Σημειώθηκαν όλα τα μικροσκοπικά ευρήματα. Από κάθε περιστατικό ελήφθησαν τομές 4 μικρών, από τους κύβους παραφίνης

και εφαρμόστηκε η μέθοδος της ανοσοϊστοχημείας με χρήση των αντισωμάτων: Orexin-A, β-APP, GFAP, S100B. Στη συνέχεια αναφέρονται τα βήματα που ακολουθήθηκαν κατά την εφαρμογή της ανοσοϊστοχημικής μεθόδου.

### **Ανοσοϊστοχημεία**

Χρησιμοποιήθηκε η κλασική μέθοδος της στρεπταβιδίνης-αβιδίνης-βιοτίνης (LSAB, Labeled Strept-Abidin-Biotin) με το kit LabVision Corporation, Ultra Vision Large Volume Detection System Anti-Polyvalent, HRP (Ready-To-Use). Σε όλες τις ανοσοϊστοχημικές χρώσεις συμπεριλήφθηκαν θετικοί και αρνητικοί μάρτυρες.

### **Αυτοματοποιημένη ανοσοϊστοχημεία**

Οι ανοσοϊστοχημικές χρώσεις για την ανίχνευση των αντιγόνων: Orexin-A (πολυκλωνικό, με αραιώση 1:1000, μόνο για ερευνητική χρήση, Thermo Fisher Scientific, USA), β-APP (κλώνος BAMO1, μονοκλωνικό, αραιώση 1:50, μόνο για ερευνητική χρήση, Thermo Fisher Scientific, USA), GFAP (πολυκλωνικό, με αραιώση 1:500, Dako-Glostrup) και S100B πρωτεΐνη (μονοκλωνικό, κλώνος SP127 με αραιώση 1:100, Thermo Fisher Scientific, USA) πραγματοποιήθηκαν σε αυτοματοποιημένο μηχάνημα ανοσοχρώσεων της Dako Cytomation Autostainer Instrument (Dakocytomation, Denmark), σύμφωνα με τα πρωτόκολλα και τις οδηγίες που το συνοδεύουν.

### **Η τεχνική της ανοσοϊστοχημικής μεθόδου αποτελεί:**

- 1. Αποπαραφίνωση-ενυδάτωση:** τα πλακίδια τοποθετήθηκαν σε κλίβανο θερμοκρασίας 60°C για 18 ώρες. Ακολούθησε προθέρμανση διαλύματος ξυλόλης για 30 λεπτά σε κλίβανο σε θερμοκρασία 60°C. Στη συνέχεια, τα πλακίδια εμβαπτίστηκαν σε διάλυμα ξυλόλης και τοποθετήθηκαν σε κλίβανο σε θερμοκρασία 60°C για 20 λεπτά. Κατόπιν μεταφέρθηκαν σε διάλυμα ξυλόλης θερμοκρασίας δωματίου για 10 λεπτά. Ακολούθησε η διαδικασία ενυδάτωσης των ιστολογικών τομών με εμβάπτισή τους για 30 δευτερόλεπτα X 2 διαδοχικά σε κατιούσα σειρά οινόπνευμάτων (100%, 96%) και τέλος σε αποσταγμένο νερό.

- 2. Αποκάλυψη του αντιγόνου:** πραγματοποιήθηκε έκπλυση των πλακιδίων με νερό βρύσης X3. Ακολούθησε προθέρμανση διαλύματος κιτρικού οξέος 10% (630 ml απεσταγμένο νερό και 70 ml κιτρικό οξύ, Buffer for Antigen Retrieval) σε φούρνο μικροκυμάτων για 3 λεπτά. Στη συνέχεια, τα πλακίδια εμβαπτίστηκαν στο παραπάνω διάλυμα, ώστε να αναδειχθεί η αντιγονικότητα του ιστού. Εφαρμόστηκαν 2 κύκλοι θέρμανσης εντός του φούρνου μικροκυμάτων σε ισχύ 300Watt επί 15 λεπτά για κάθε κύκλο. Το διάλυμα με τα πλακίδια αφέθηκε σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 10 λεπτά, και ακολούθησε έκπλυση σε αποσταγμένο νερό x3.
- 3. Εξουδετέρωση ενδογενούς υπεροξειδάσης:** Στη συνέχεια προετοιμάστηκε το διάλυμα εξουδετέρωσης της ενδογενούς υπεροξειδάσης μετά από ανάμειξη 500μl H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%) με 50 ml μεθανόλη. Τα πλακίδια εμβαπτίστηκαν στο διάλυμα για 30' και τοποθετήθηκαν σε αναδευτήρα (εναλλακτικά, ενστάλαξη 2-3 σταγόνων από το Hydrogen Peroxide Block που παρέχεται έτοιμο στο Kit, και επώαση για 15').
- 4. Προεπώαση:** Ακολούθησε έκπλυση με αποσταγμένο νερό X3 και με διάλυμα TBS για 5' (TBS: Tris Buffer Solution, 20g NaCl, 1.5g Tris σε 2.5 lt dH<sub>2</sub>O και pH 7.6). Στη συνέχεια γίνεται ενστάλαξη 2-3 σταγόνων Ultra V Block από το Kit και τα πλακίδια επώαστηκαν για 5 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου ώστε να αποφευχθεί η μη ειδική χρώση (δέσμευση μη ειδικών αντιγονικών επιτόπων του ιστού).
- 5. Επώαση με το πρωτοταγές αντίσωμα:** Μετά από έκπλυση των πλακιδίων σε TBS για 5 λεπτά, ακολούθησε ενστάλαξη του πρωτοταγούς αντισώματος σε αραιώση που έχει προσδιοριστεί μετά από χρώσεις. Το χρονικό διάστημα επώασης καθορίστηκε από το πρωτόκολλο κάθε αντισώματος και τις δοκιμές που προηγήθηκαν και κυμάνθηκε από ώρες μέχρι ολονύκτια επώαση.
- 6. Επώαση με το δευτεροταγές αντίσωμα:** Πραγματοποιήθηκε έκπλυση των πλακιδίων με διάλυμα TBS για 10 λεπτά και στη συνέχεια επώαση με το δευτεροταγές αντίσωμα το οποίο είναι βιοτινισμένο (Biotinylated Goat Anti-Polyvalent, Envision Kit, έτοιμο προς χρήση) για 30'. Ακολούθησε έκπλυση των πλακιδίων σε TBS για 10 λεπτά. Στη συνέχεια προστέθηκε το ABC Complex/HRP (στρεπταβιδίνης συνδεδεμένη με το σύμπλοκο αβιδίνη-βιοτίνη- υπεροξειδάση) το οποίο επώαστηκε για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθησε έκπλυση σε TBS για 5 λεπτά X2

- 7. Προσθήκη χρωμογόνων:** Για την προετοιμασία του χρωμογόνου αναμείχθηκαν 20μl DAB (χρωμογόνο, 3,3 τετραχλωρική διαμινοβενζιδίνη) σε 1ml από το αντίστοιχο Buffer. Τοποθετήθηκε διάλυμα χρωμογόνου (DAB 0.1% W/V) στις τομές για 3 λεπτά. Ακολούθησε έκπλυση των πλακιδίων σε αποσταγμένο νερό για 10 λεπτά, και επίχρωσή τους με αιματοξυλίνη 10% (προσθήκη 10ml αιματοξυλίνης 100% σε 90ml αποσταγμένου νερού) για 2 λεπτά. Τέλος, οι ιστολογικές τομές ξεπλύθηκαν με νερό βρύσης για 1 λεπτό.
- 8. Αφυδάτωση των ιστών:** Τέλος τα πλακίδια εμβαπτίστηκαν σε ανιούσα σειρά οينوπνευμάτων (96%, 96%, 100%, 100%) και ξυλόλη και η διαδικασία ολοκληρώθηκε με επικάλυψη των ιστολογικών τομών με καλυπτρίδες.

### **Ανοσοϊστοχημική αξιολόγηση**

Η ανοσοϊστοχημική χρώση εκτιμήθηκε σε αριθμητικά κωδικοποιημένα πλακίδια χωρίς καμία γνώση της επιβίωσης ή άλλων κλινικών δεδομένων. Τα πλακίδια αξιολογήθηκαν και βαθμολογήθηκαν σε τυφλή δοκιμή από δύο ερευνητές ξεχωριστά, παθολογοανατόμος και ιατροδικαστής (AM, XK). Οι διαφορές στην ερμηνεία αυτή εκτιμήθηκαν με εκ νέου επανεξέταση των πλακιδίων από κοινού σε διοφθάλμιο μικροσκόπιο.

Η έκφραση της ORXA στους νευρώνες του υποθαλάμου ήταν κυτταροπλασματική.

Η έκφραση της GFAP και S100B πρωτεΐνης εντοπίστηκε στα αστροκύτταρα και ήταν κυτταροπλασματική.

Η ανοσοαντιδραστικότητα για τη β-APP παρατηρήθηκε κυρίως στους άξονες των νευρώνων και σε ορισμένες περιπτώσεις και στο σώμα.

δημιουργημένων βολβών των αξόνων. Η ανοσοϊστοχημική αντίδραση της GFAP αξιολογήθηκε ως εξής: 0= καμία ανοσοαντίδραση, 1= ασθενής ανοσοαντίδραση, 2= μέτρια ανοσοαντίδραση και 3= έντονη ανοσοαντίδραση. Η ανοσοϊστοχημική αντίδραση της S100B πρωτεΐνης αξιολογήθηκε ως εξής: 0= καμία ανοσοαντίδραση, 1= ασθενής ανοσοαντίδραση, 2= μέτρια ανοσοαντίδραση και 3= έντονη ανοσοαντίδραση.

Ως τραυματική θεωρήθηκε κάθε περιοχή του εγκεφάλου με αποδιοργανωμένη αρχιτεκτονική ή/και με στοιχεία αιμορραγίας που βρισκόταν ακόμη και σε απομακρυσμένα σημεία από τις περιοχές των εγκεφαλικών θλάσεων.

Για τη διάγνωση της διάχυτης αξονικής βλάβης εξετάστηκαν τόσο τα κλινικά όσο και τα παθολογοανατομικά κριτήρια. Τα κλινικά κριτήρια αποτέλεσαν η εμφάνιση άμεσου και παρατεταμένο κώμα, με βάση το Glasgow Coma Score (GCS), και ο χρόνος επιβίωσης. Τα παθολογοανατομικά κριτήρια βασίστηκαν στο σύστημα ταξινόμησης του Adams, et al., και τα αποτελέσματα των ανοσοχρώσεων.

Σύστημα ταξινόμησης του Adams:

**DAI1:** Περιλαμβάνει αλλοιώσεις σε περιοχές της λευκής ουσίας των ημισφαιρίων.

**DAI2:** Περιλαμβάνει της αλλοιώσεις της DAI1 καθώς και το μεσολόβιο.

**DAI3:** Περιλαμβάνει της περιοχές DAI1 και DAI2 με την προσθήκη των οδών του εγκεφαλικού στελέχους.

Η μελέτη των τομών εγκεφάλων τόσο της χρώσης A-E όσο και οι ανοσοϊστοχημικές χρώσεις κάτω από το οπτικό μικροσκόπιο πραγματοποιήθηκαν στο τμήμα της Δικαστικής Παθολογικής Ανατομικής του Εργαστηρίου Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Αξιολογήθηκε ο αριθμός των κυττάρων που βιάφτηκαν και η ένταση της ORXA. Η ένταση και ο αριθμός των κυττάρων βαθμολογήθηκε και ταξινομήθηκε σε τέσσερις ομάδες: 0= αρνητική και απουσία ανοσοαντίδρασης (0%), 1= ασθενής χρώση και <10% ανοσοαντίδραση, 2= μέτρια χρώση και 10-50% ανοσοαντίδραση, 3= ισχυρή χρώση και >50% ανοσοαντίδραση των κυττάρων. Η ανοσοϊστοχημική αξιολόγηση της β-APP ήταν ως εξής: 0= καμία ανοσοαντίδραση, 1= ελαφριά χρώση των αξόνων, 2= ανοσοχρώση των οιδηματώδεις αξόνων, 3= έντονη χρώση των αξόνων και των

## **Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων**

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με τη χρήση του προγράμματος SPSS για την έκδοση Window 19.0 λογισμικού (Version 19.0; SPSS, Chicago, IL, USA). Pearson Chi-square test χρησιμοποιήθηκε για μη συνεχή δεδομένα. Η δοκιμή Fischer's exact test χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση δύο ομάδων ενώ η δοκιμή ANOVA υιοθετήθηκε για τη σύγκριση πολλαπλών ομάδων.

Στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν οι συσχετίσεις με  $p < 0.05$ .

Οι φωτογραφίες των τομών ελήφθησαν με το μικροσκόπιο Olympus BX41 και την ψηφιακή φωτογραφική μηχανή Olympus 4000d.

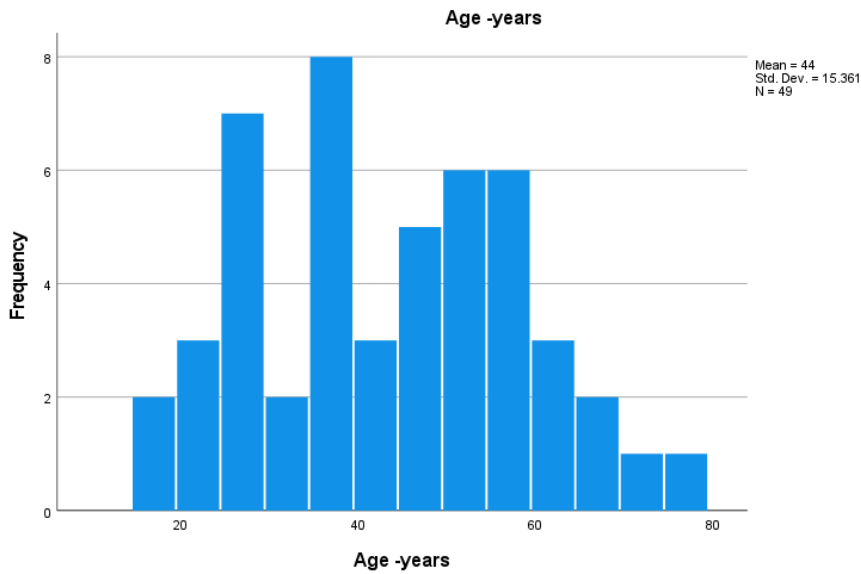
## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Χαρακτηριστικά των περιπτώσεων

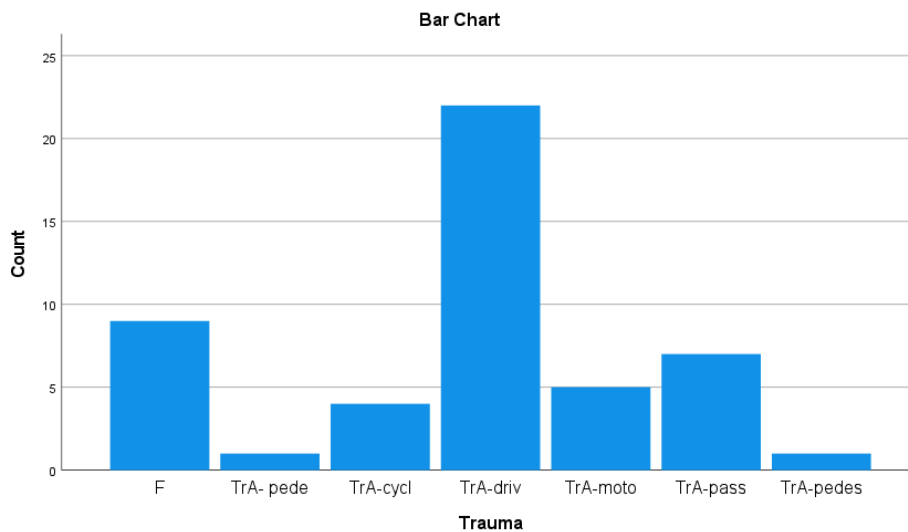
Συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη συνολικά σαράντα-εννέα περιπτώσεις με κλειστή τραυματική εγκεφαλική κάκωση (και μία περίπτωση αιφνίδιου θανάτου, ως έλεγχο), εκ των οποίων 38 (77.6%) ήταν άνδρες και 11 (22.4%) γυναίκες. Η μέση ηλικία των ασθενών 43.97 έτη (εύρος ηλικίας 17-72 ετών). Ως αιτία τραυματισμού κυριάρχησε το οδικό τροχαίο ατύχημα σε 40 περιπτώσεις (81.6%), ενώ 9 (18.4%) περιπτώσεις ΚΕΚ οφείλονταν σε πτώση από ύψος (πάνω από 2 μέτρα) (Πίνακας 4).

*Πίνακας 4 Χαρακτηριστικά των μελετημένων περιστατικών*

Περιστατικά	n	%
<b>Ηλικία</b>	17-72 (Mean 43.97)	
<b>Φύλο</b>		
Άρρενες	38	77,6%
Θήλες	11	22.4%
<b>GCS</b>		
<8	26	53.06%
9-12	4	8.16%
13-15	1	2.04%
<b>DAI</b>	26	53.06%
1	6	12.24%
2	5	10.20%
3	15	30.61%
<b>Θάνατος</b>		
Άμεσος	18	36.8%
<2h	2	4.08%
3-24h	9	18.36%
>24h	20	40.8%



**Γράφημα 1 Κατανομή της ηλικίας στα περιστατικά που μελετήθηκαν**



**Γράφημα 2 Κατανομή των διαφόρων κακώσεων στα περιστατικά που μελετήθηκαν**

Μεταξύ των 40 περιπτώσεων τροχαίων ατυχημάτων 22(44.9%) ήταν οδηγοί, 7 (14.3%) επιβάτες, 5 (10.2%) μοτοσυκλετιστές, 4 (8.2%) ποδηλάτες και 2 (4.08%) ήταν πεζοί (Πίνακας 5). Υπήρχαν 18 (36.8%) περιπτώσεις άμεσου θανάτου, 2 (4.08%) που επέζησαν λιγότερο από 2 ώρες, 9 (18.36%) που επέζησαν μεταξύ 3-24 ωρών και 20 (40.81%) που επέζησαν πάνω από 24 ώρες.

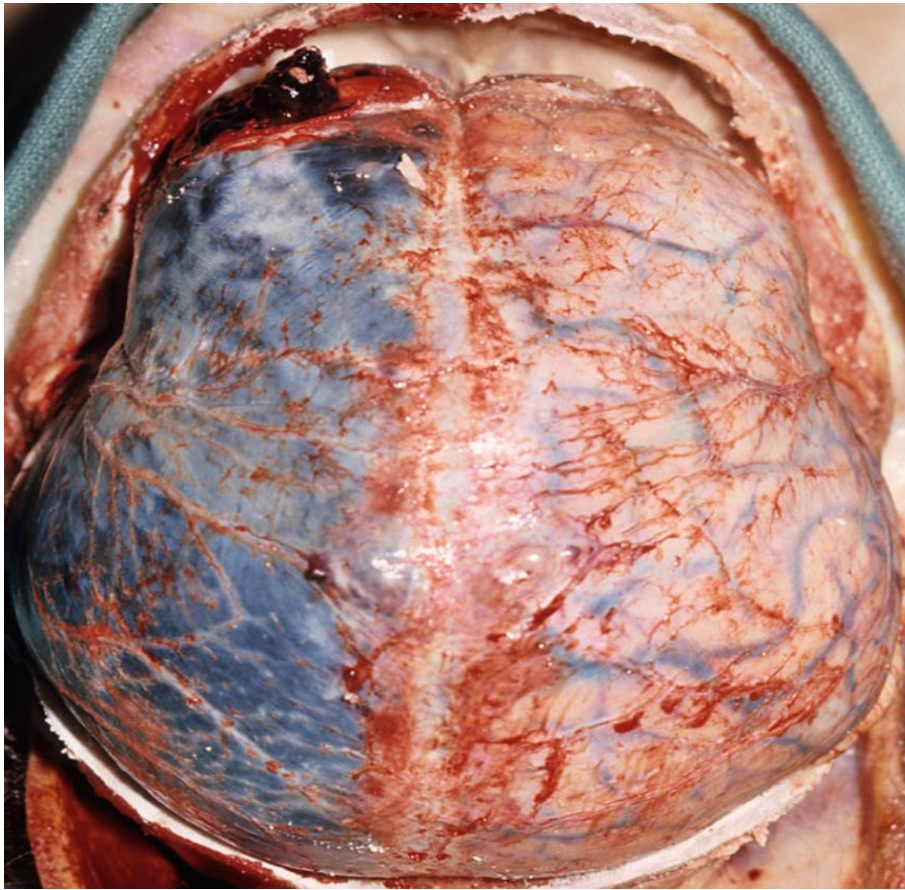


Πίνακας 5 Περιπτώσεις που μελετήθηκαν

<b>Τροχάιο Ατύχημα</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Οδηγός	22	44.9%
Επιβάτης	7	14.3%
Μοτοσυκλετιστής	5	10.2%
Ποδηλάτες	4	8.2%
Πεζοί	2	4.1%
<b>Πτώσεις</b>		
Πτώσεις εξ' ύψους (>2m)	9	18.36%
<b>Σύνολο</b>	49	100

Στην νεκροτομή παρατηρήθηκαν 4 (8,2%) περιπτώσεις με επισκληρίδιο και υποσκληρίδιο αιμάτωμα, 14 (28,6%) περιπτώσεις με υπαραχνοειδή αιμορραγία, 18 (36,7%) περιπτώσεις με υποσκληρίδιο αιμάτωμα και υπαραχνοειδή αιμορραγία και 13 (26,5%) περιπτώσεις με επισκληρίδιο αιμάτωμα, υποσκληρίδιο. αιμάτωμα, υπαραχνοειδής αιμορραγία και ενδοκοιλιακή αιμορραγία (Γράφημα 2).

Οίδημα εγκεφάλου παρατηρήθηκε σε 26 (53,06%) των περιπτώσεων σε άτομα που επιβίωσαν πάνω από 6 ώρες. Εγκολεασμός της παρεγκεφαλίδας παρατηρήθηκε σε 8 (16,32%) περιπτώσεις.



**Εικόνα 53 Κλειστή κρανιοεγκεφαλική κάκωση (τροχαίο ατύχημα)**



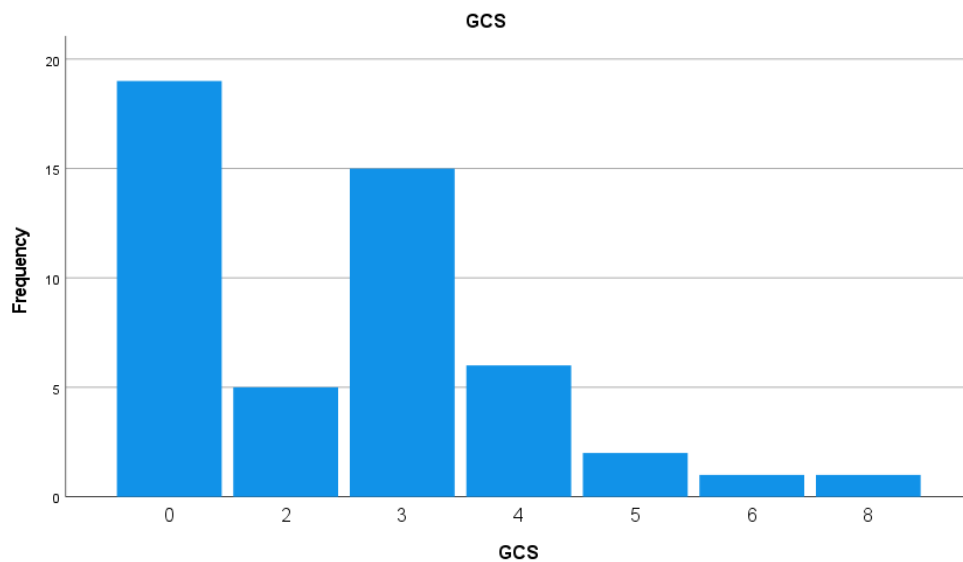
**Εικόνα 54 Μακροσκοπική εικόνα θλάσεων στην λευκή ουσία (κλειστή κρανιοεγκεφαλική κάκωση – οδικό τροχαίο ατύχημα)**



**Εικόνα 55** Μακροσκοπική εικόνα θλάσεων στη φαιά ουσία (κλειστή κρανιοεγκεφαλική κάκωση – οδικό τροχαίο ατύχημα)

## Glasgow Coma Score (GCS)

Το GCS που υπολογίστηκε κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, στις περιπτώσεις που μελετήθηκαν ήταν ως εξής: <8 GCS σε 26 (53.06%) περιπτώσεις, 9-12 GCS σε 4 (8.16%) περιπτώσεις και 13-15 GCS σε 1 (2.04%) περίπτωση (Γράφημα 3).

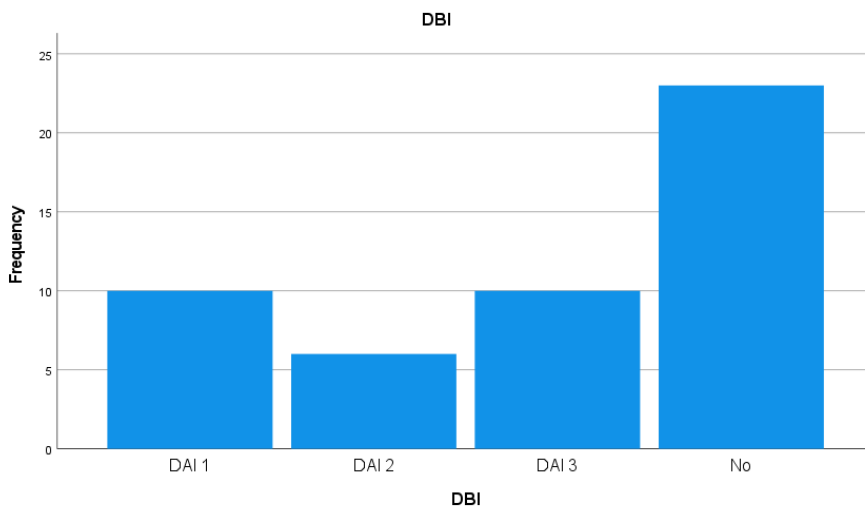


Γράφημα 3 Κατανομή του GCS στα περιστατικά που μελετήθηκαν

## Διάχυτη αξονική βλάβη (DAI)

Διάχυτη αξονική βλάβη (DAI) βρέθηκε σε 26 (53.06%) περιπτώσεις. Από αυτές DAI1 παρατηρήθηκε σε 6 (12.24%) περιπτώσεις, DAI2 σε 5 (10.20%) περιπτώσεις και DAI3 σε 15 (30.61%) περιπτώσεις (Γράφημα 4). Εκτιμήθηκε με την ανοσοχρώση β-APP. Στατιστικά δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ της DAI και την ηλικία ( $p=0.35$ ) ή το φύλο ( $p=0.24$ ), αλλά παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ DAI και την επιβίωση των ασθενών ( $p<0.001$ ).

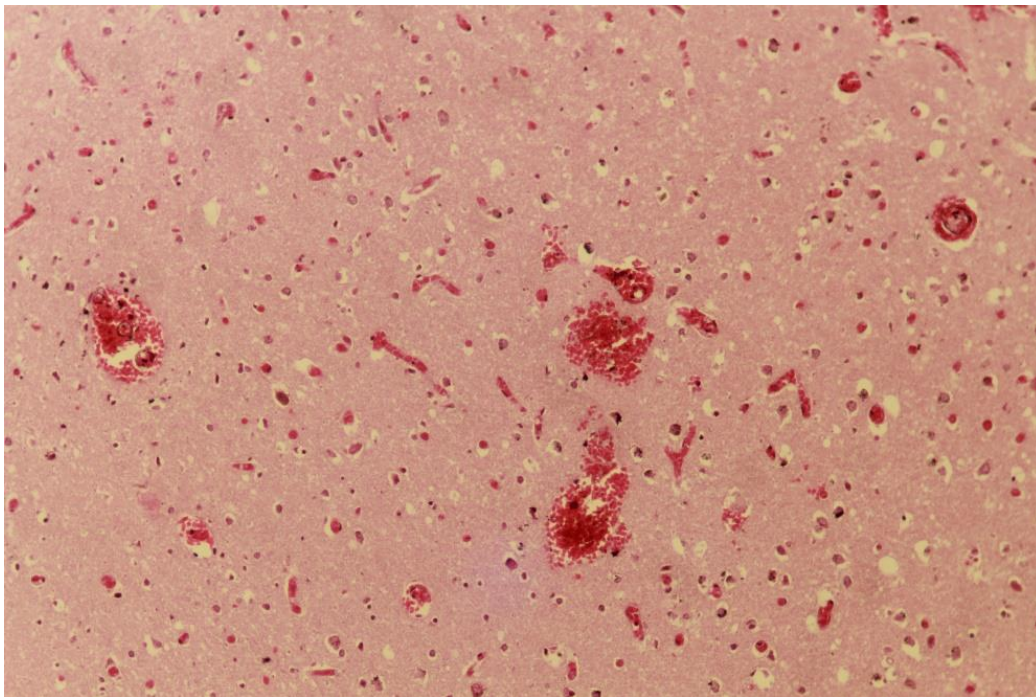
Ισχαιμία του εγκεφάλου παρατηρήθηκε σε 11 (22,44 %) των περιπτώσεων κυρίως στην λευκή ουσία.



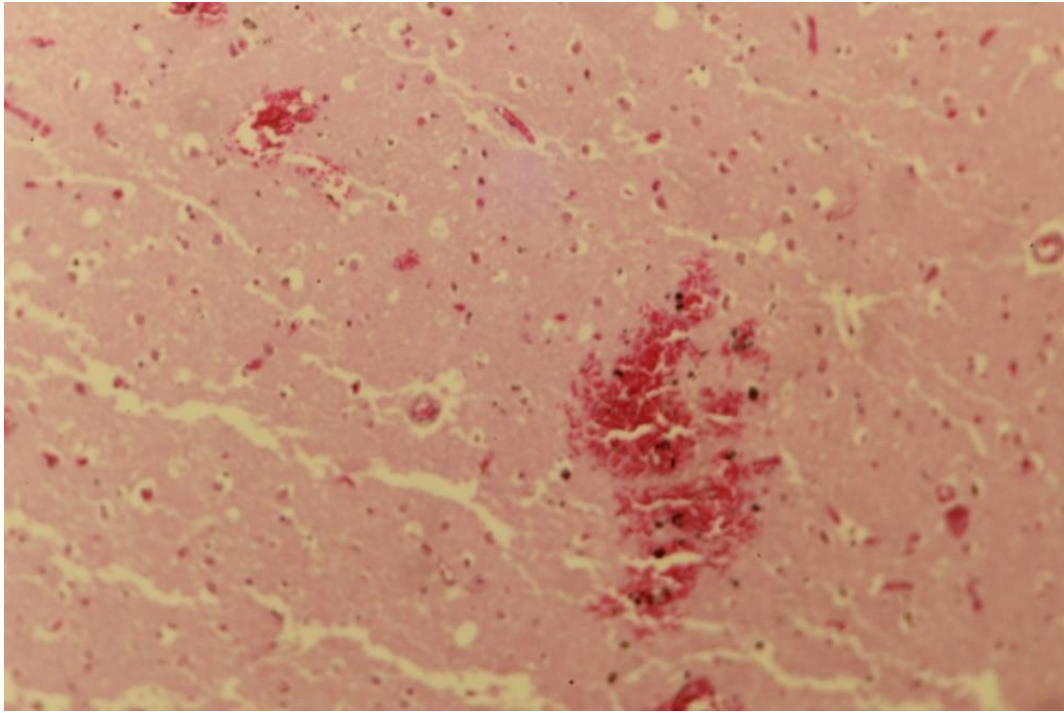
Γράφημα 4 Κατανομή των περιστατικών με DAI στις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις



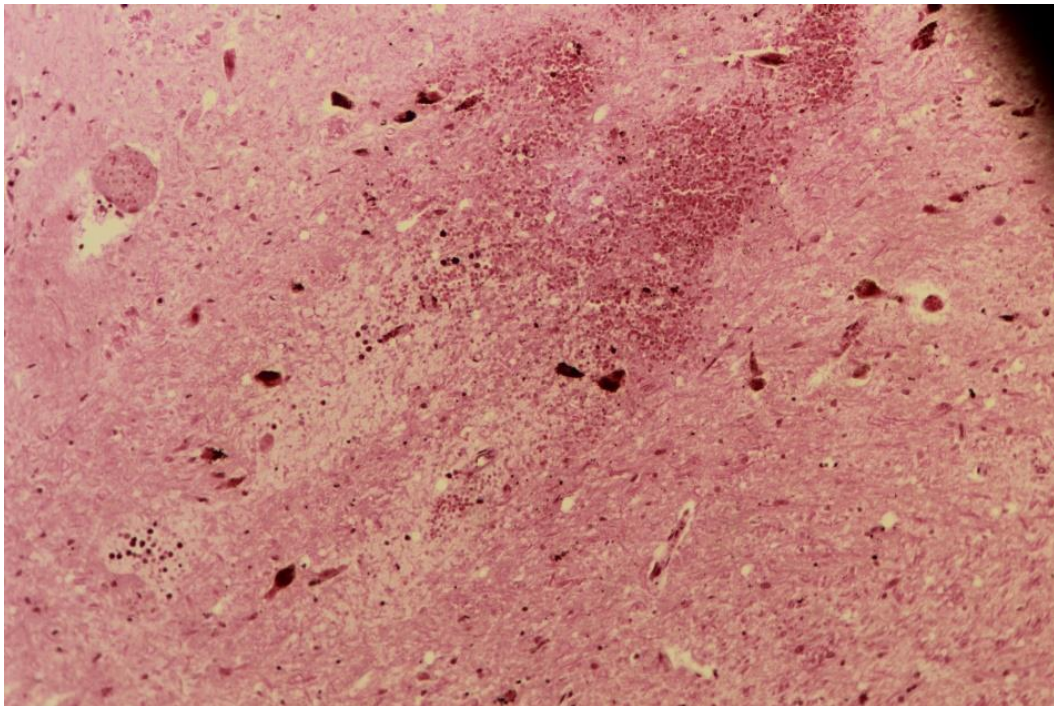
**Εικόνα 56** Θλάσεις λευκής ουσίας δεξιού ημισφαιρίου (H-E x40)



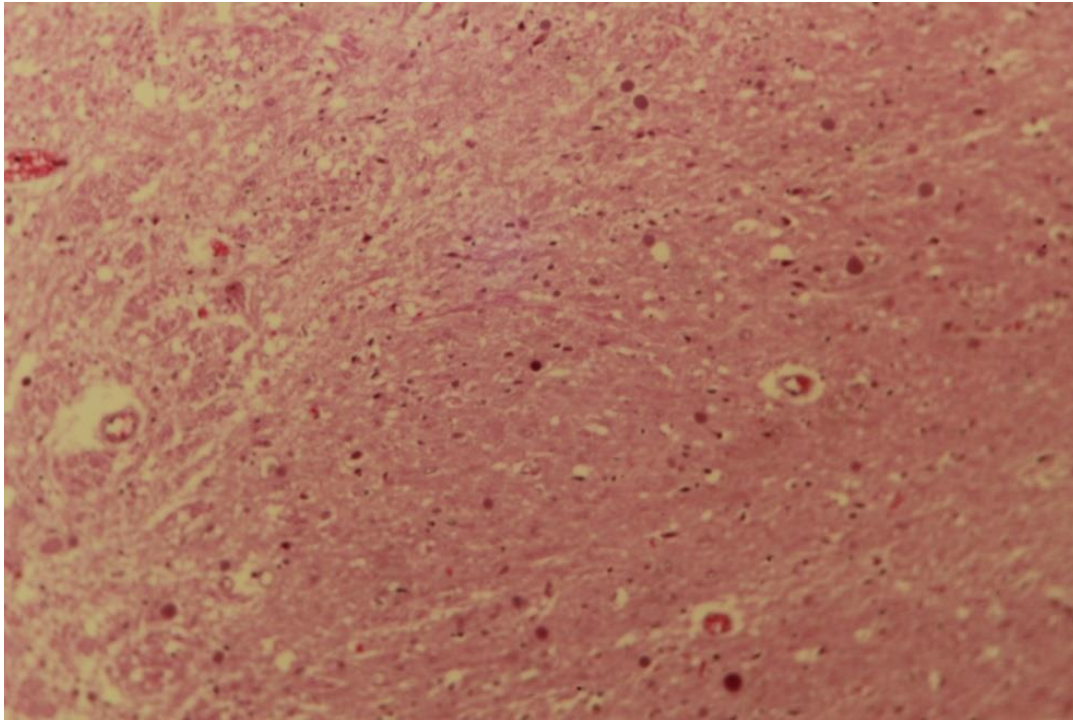
**Εικόνα 57** Μικροσκοπικές θλάσεις μεσολόβιου (H-E x100)



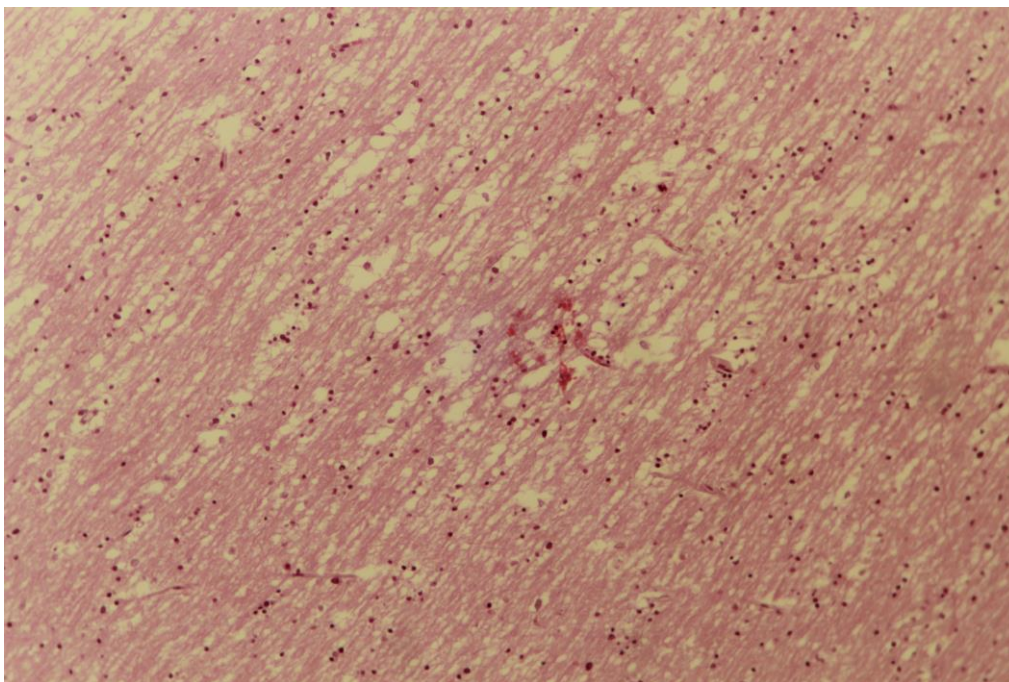
**Εικόνα 58** Μικροσκοπική θάλαση μεσολόβιο (H-E x200)



**Εικόνα 59** Θάλασες στελέχους του εγκεφάλου (H-E x100)

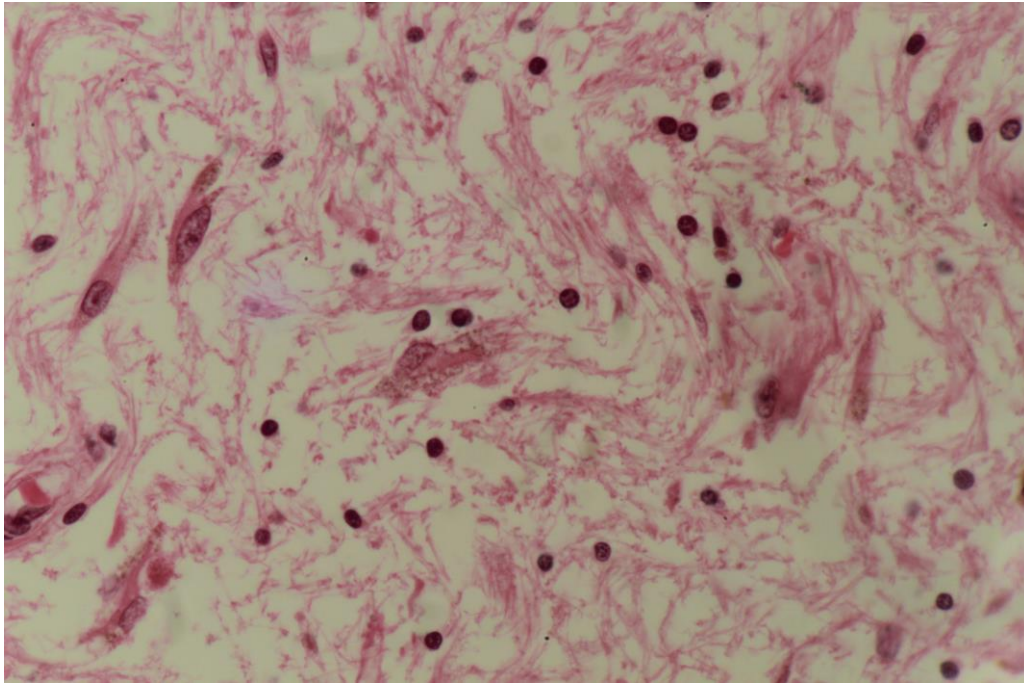


**Εικόνα 60** Παρουσία βολβών στην λευκή ουσία μετά από 24 ώρες από την κρανιοεγκεφαλική κάκωση (H-E x100)



**Εικόνα 61** Οίδημα εγκεφάλου (H-E x100)



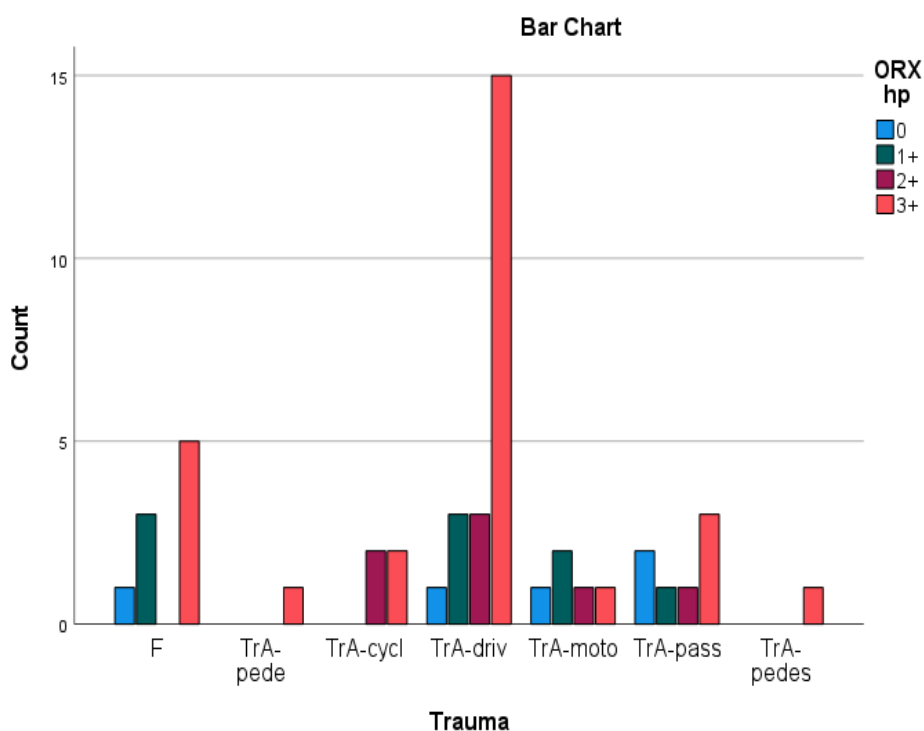


**Εικόνα 62 Έντονο οίδημα εγκεφάλου. Παρουσία ελαχίστων γλοιακών κυττάρων, διακρίνονται επίσης ελάχιστα αστροκύτταρα (H-E x400)**

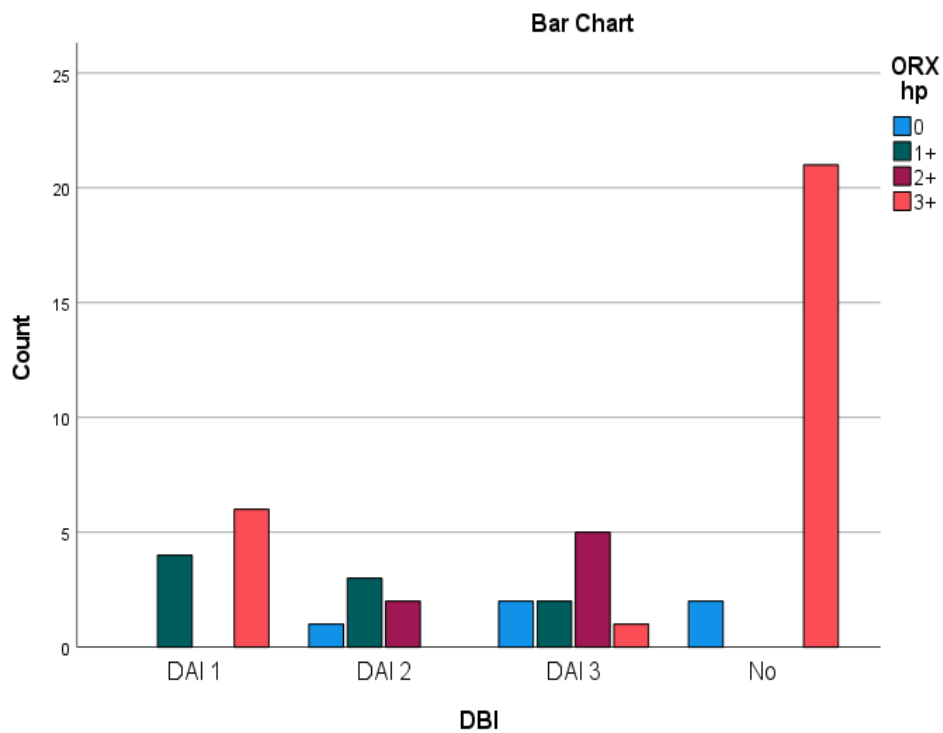
## Ανοσοϊστοχημεία

### Orexin-A (ORXA)

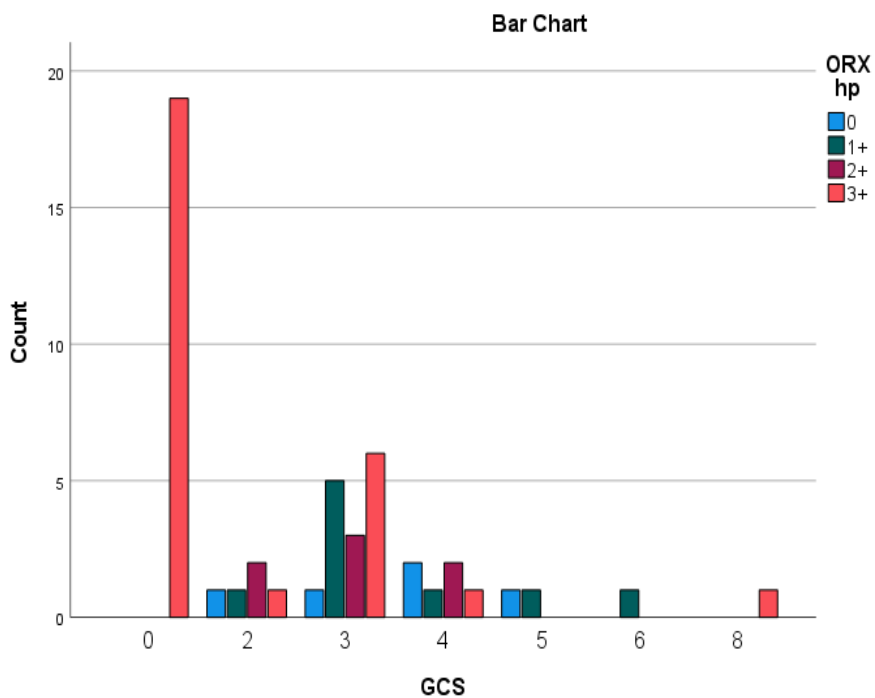
Η ανοσοϊστοχημική έκφραση της ORXA στον υποθάλαμο απουσίαζε από τον υποθάλαμο σε 5 (10.2%) από τα περιστατικά (Εικόνα 65), τα οποία ανήκαν σε περιπτώσεις DAI3, μέτρια μείωση της ORXA παρατηρήθηκε σε 9 (18.4%) των περιπτώσεων, και σοβαρή μείωση παρατηρήθηκε σε 7 (14.3%) των περιπτώσεων (Εικόνες 63,64,65,66). Σε 28 (57.10%) περιπτώσεις δεν παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού των ORXA νευρώνων στο υποθάλαμο μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση (Γραφήματα 5,6,7). Στατιστικά παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης της ORXA και GCS ( $p<0.003$ ), τον χρόνο επιβίωσης ( $p<0.0001$ ) και την διάχυτη αξονική βλάβη ( $p<0.0001$ ). Επίσης σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της έκφρασης της ORXA και της έκφρασης της  $\beta$ -APP πρωτεΐνης ( $p<0.0001$ ).



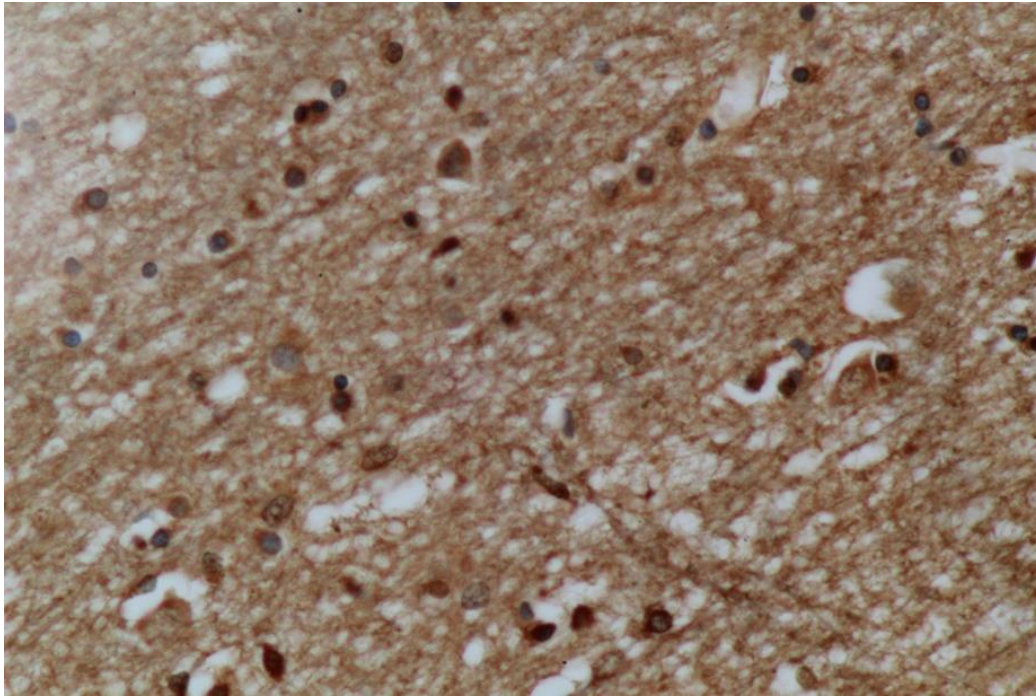
Γράφημα 5 Κατανομή της αντίδρασης της ORXA στις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις



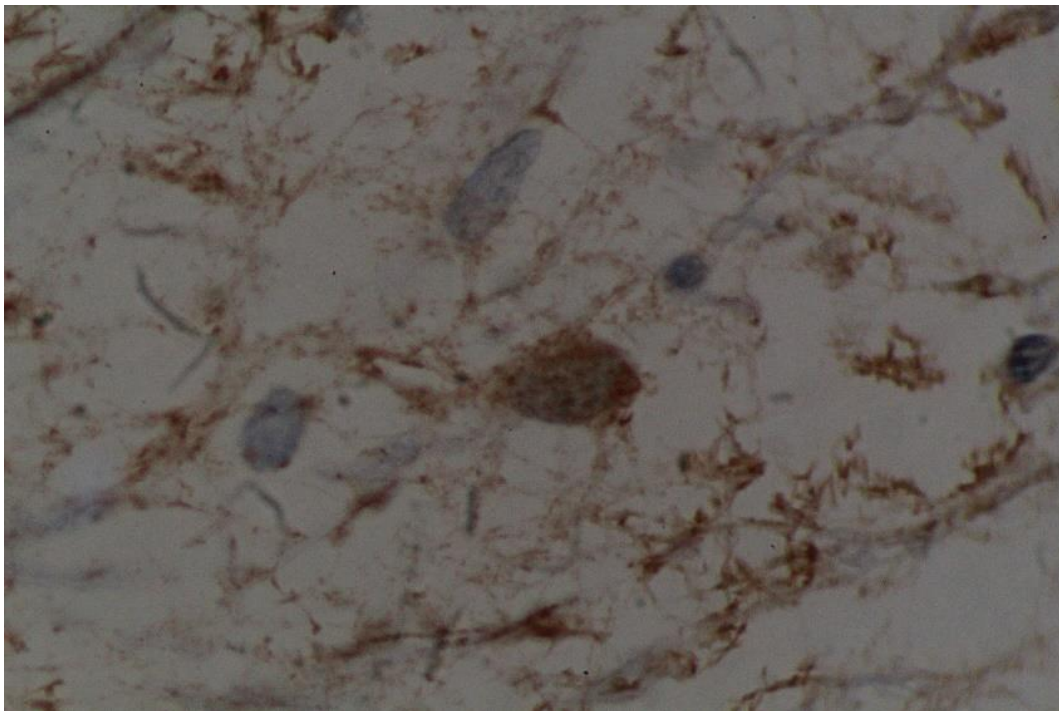
**Γράφημα 6 Κατανομή της αντίδρασης της ORXA στους διάφορους βαθμούς της διάχυτης αξονικής βλάβης**



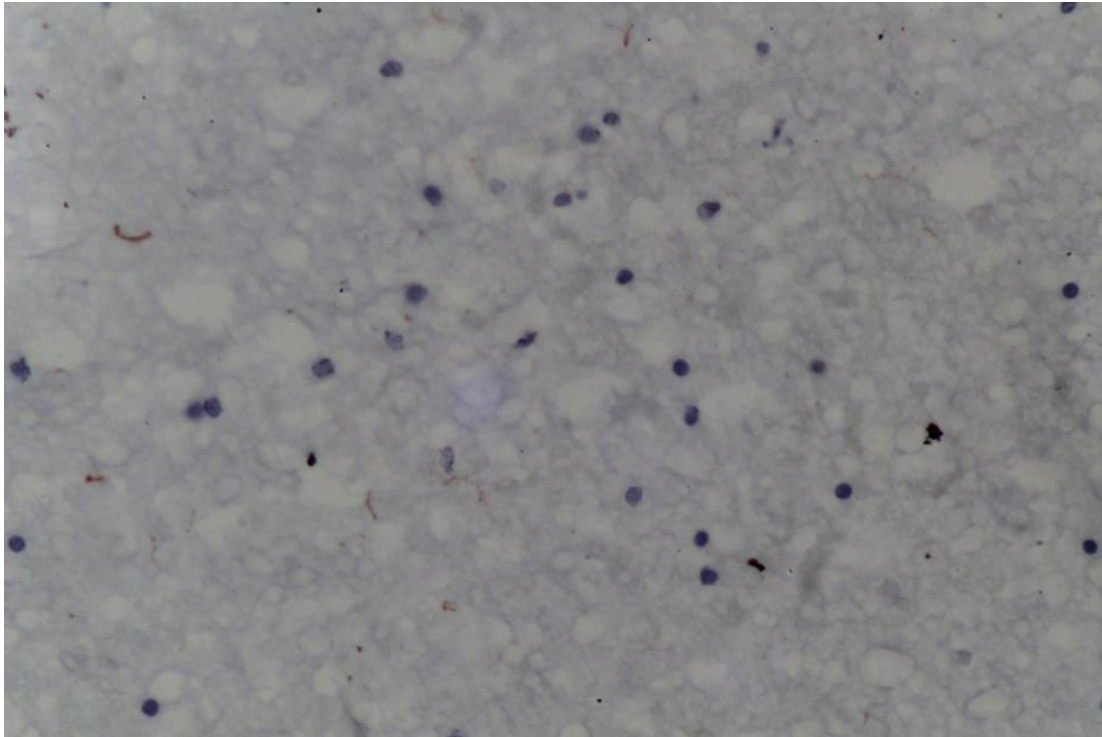
**Γράφημα 7 Κατανομή της αντίδρασης της ORXA με το GCS**



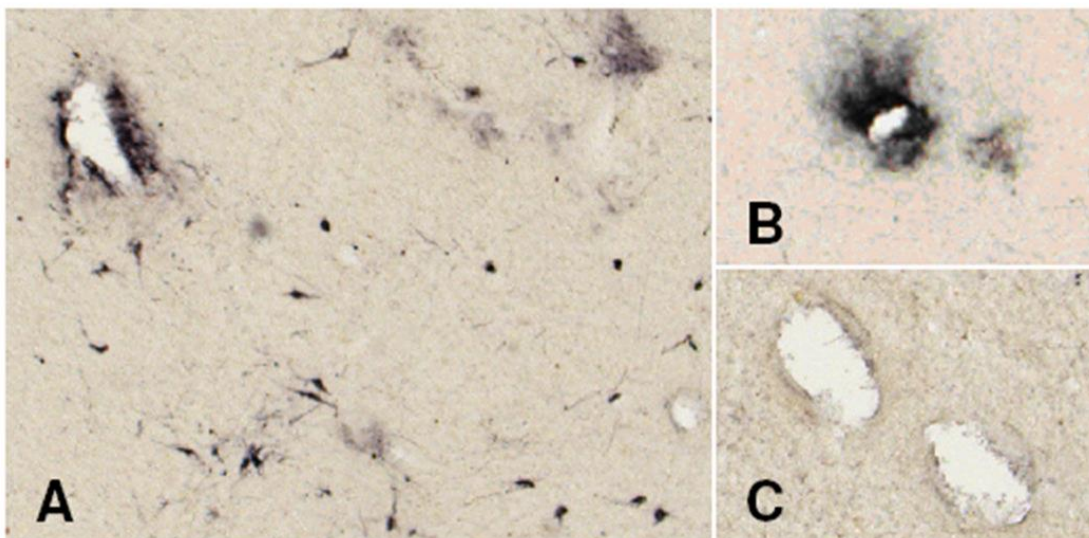
**Εικόνα 63** Ελάχιστες θετικές νευρώνες στην ORXA στον υποθάλαμο μετά από 20 ώρες από κρανιοεγκεφαλική κάκωση (x200)



**Εικόνα 64** Ασθενή χρώση ορεξίνης σε νευρώνα του υποθάλαμου (x400)



**Εικόνα 65** Απουσία ORXA νευρώνων στον υποθάλαμο μετά από 48 ώρες σε κρανιοεγκεφαλική κάκωση (x200)

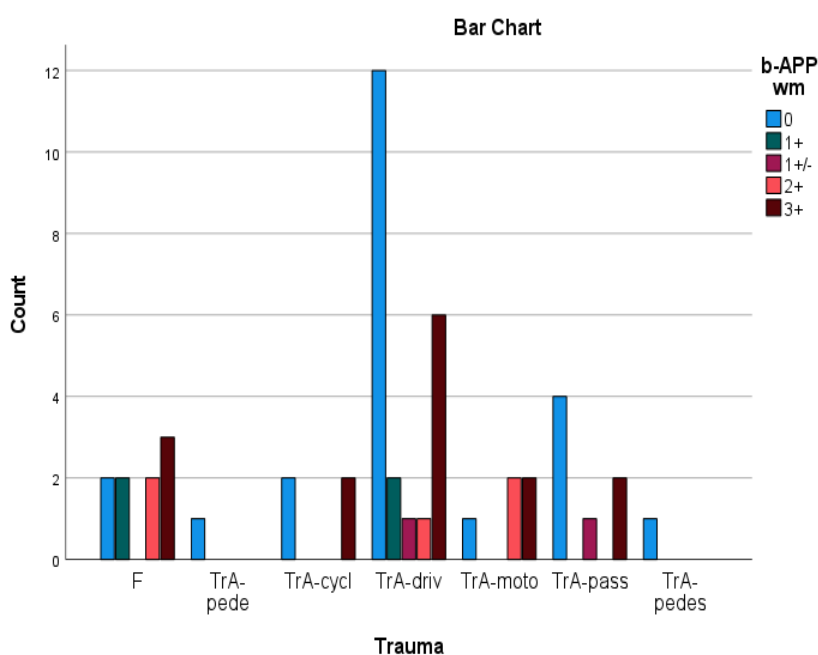


**Εικόνα 66** A-B Περιαγγειακή συσσώρευση της ORXA στις πρώτες ώρες στον υποθάλαμο μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση. C Απουσία ORXA μετά από 48 ώρες στον υποθάλαμο σε κρανιοεγκεφαλική κάκωση

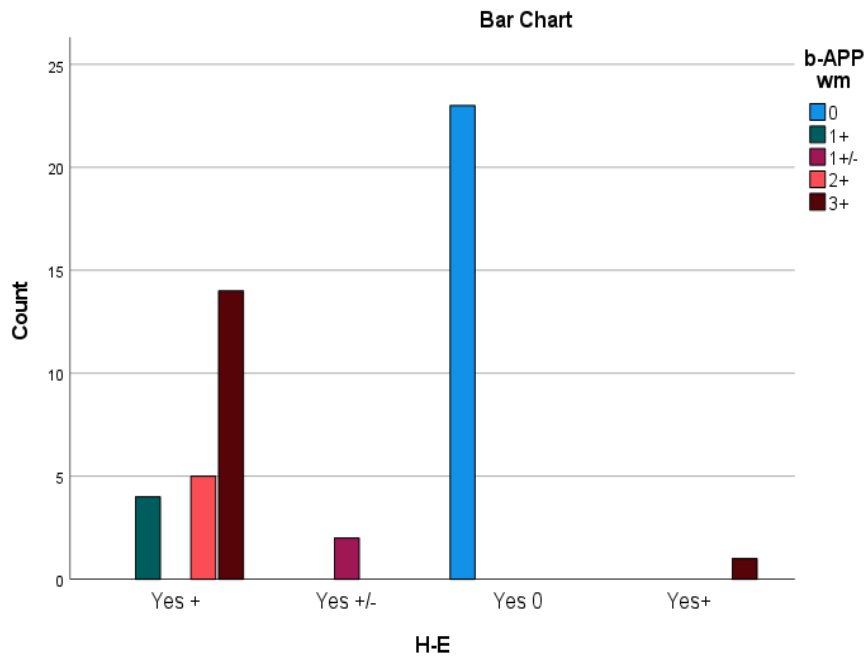
## β-APP

Αξονική βλάβη με θετικότητα στην β-APP παρατηρήθηκε στη λευκή ουσία των ημισφαιρίων ως εξής: 0 στις 29 (46.9%) περιπτώσεις, 1 σε 4 (8.2%) περιπτώσεις, 2 στις 7 (14.3%) περιπτώσεις και 3 σε 15 (30.6%) των περιπτώσεων (Γραφήματα 8,9,10,11,12) (Εικόνες 67,68,69,70). Στο μεσολόβιο η ανοσοχρώση της β-APP εκφράστηκε ως εξής: 0 σε 32 (65.3%) περιπτώσεις, 1 στις 3 (6.1%) περιπτώσεις, 2 σε 2 (4.1%) περιπτώσεις και 3 στις 4 (8.2%) περιπτώσεις (Εικόνες 71,72,73,74). Η ανοσοαντίδραση της β-APP στο στέλεχος του εγκεφάλου ήταν η εξής: 0 στις 33 (67.3%), 1 στις 8 (16.3%) περιπτώσεις, 2 στις 4 (8.2%) περιπτώσεις, και 3 στις 4 περιπτώσεις (8.2%) (Γραφήματα 13,14). Η ανοσοχρώση της β-APP στις ισχαιμικές αλλοιώσεις ήταν διάχυτη δίκην «γεωγραφικής κατανομής» (Εικόνα 75).

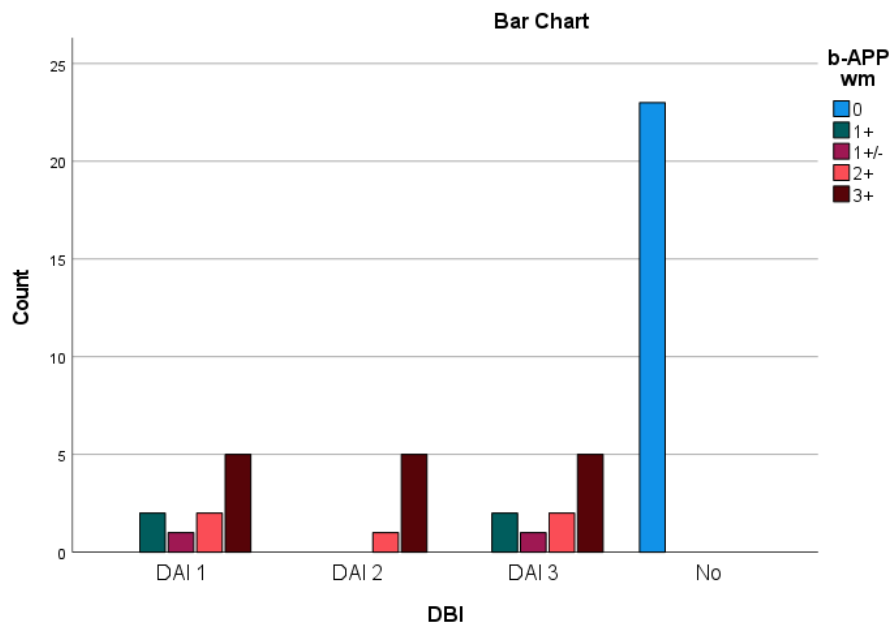
Στατιστικά παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης της β-APP και GCS ( $p<0.0001$ ), τον χρόνο επιβίωσης ( $p=0.002$ ) και την διάχυτη αξονική βλάβη ( $p<0.001$ ).



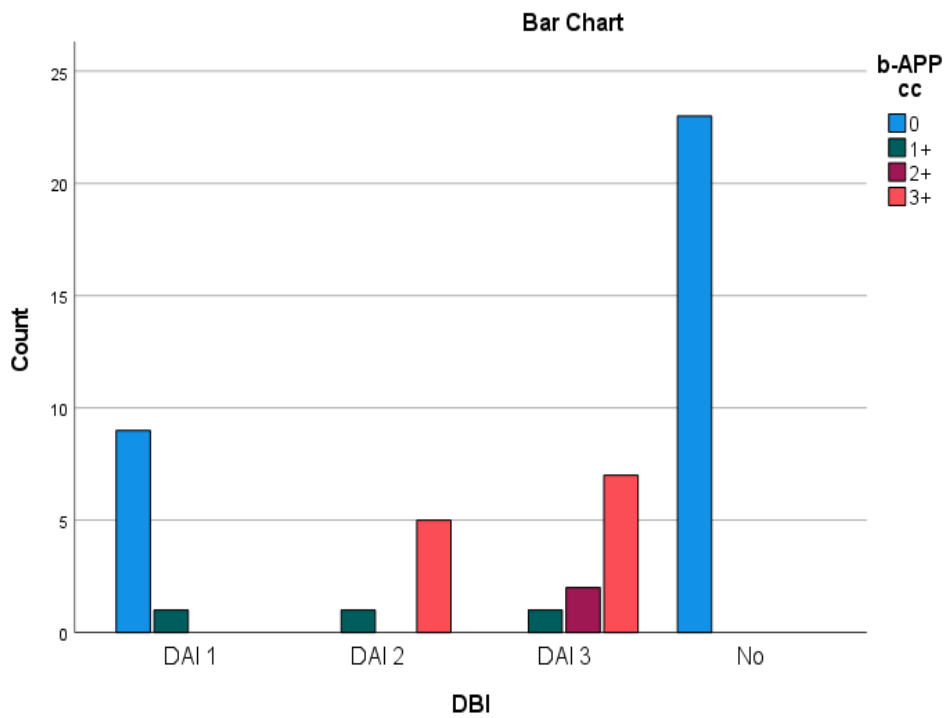
Γράφημα 8 Κατανομή της ανοσοαντίδρασης της β-APP στην λευκή ουσία στις διάφορες κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις



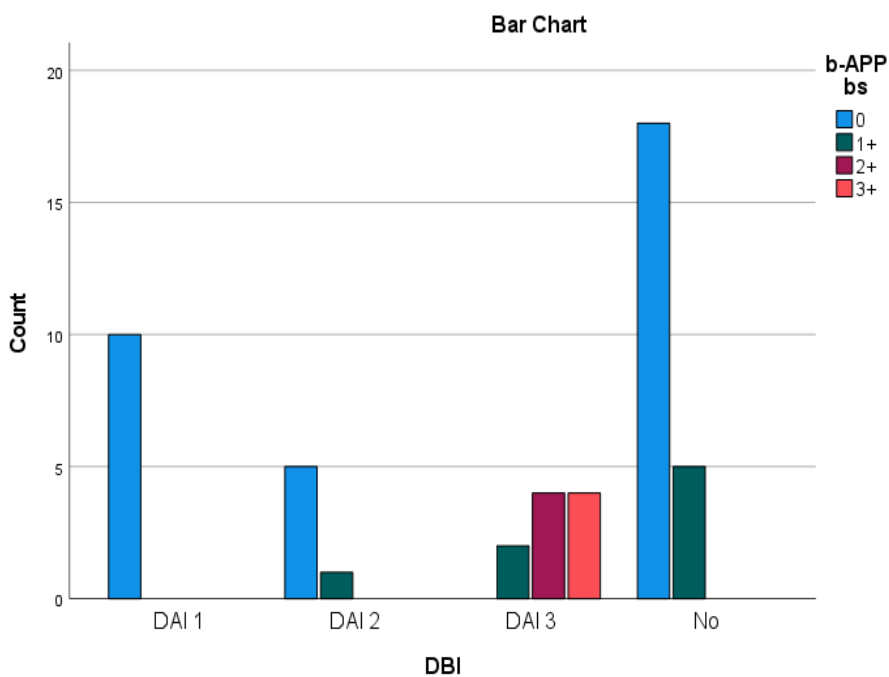
**Γράφημα 9** Κατανομή της ανοσοαντίδρασης της β-APP στην λευκή ουσία του εγκεφάλου σε περιπτώσεις κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων



**Γράφημα 10** Κατανομή της ανοσοαντίδρασης της β-APP στην λευκή ουσία του εγκεφάλου στις διάφορες βαθμίδες της διάχυτης αξονικής βλάβης

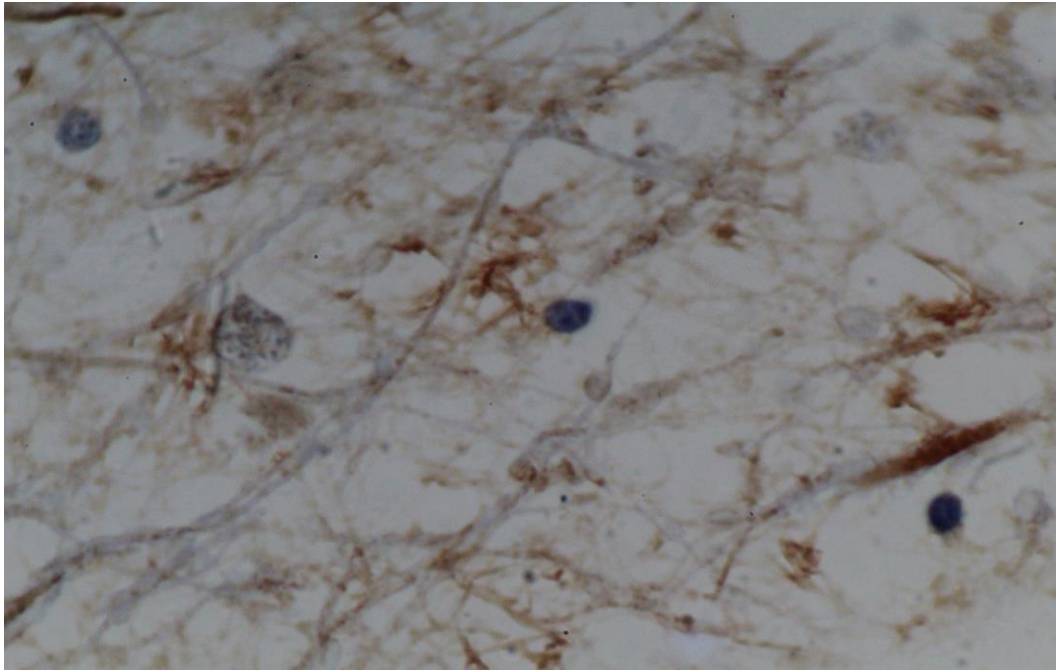


**Γράφημα 11 Κατανομή της ανοσοαντίδρασης της β-APP στο μεσολόβιο του εγκεφάλου στις διάφορες βαθμίδες της διάχυτης αζονικής βλάβης**

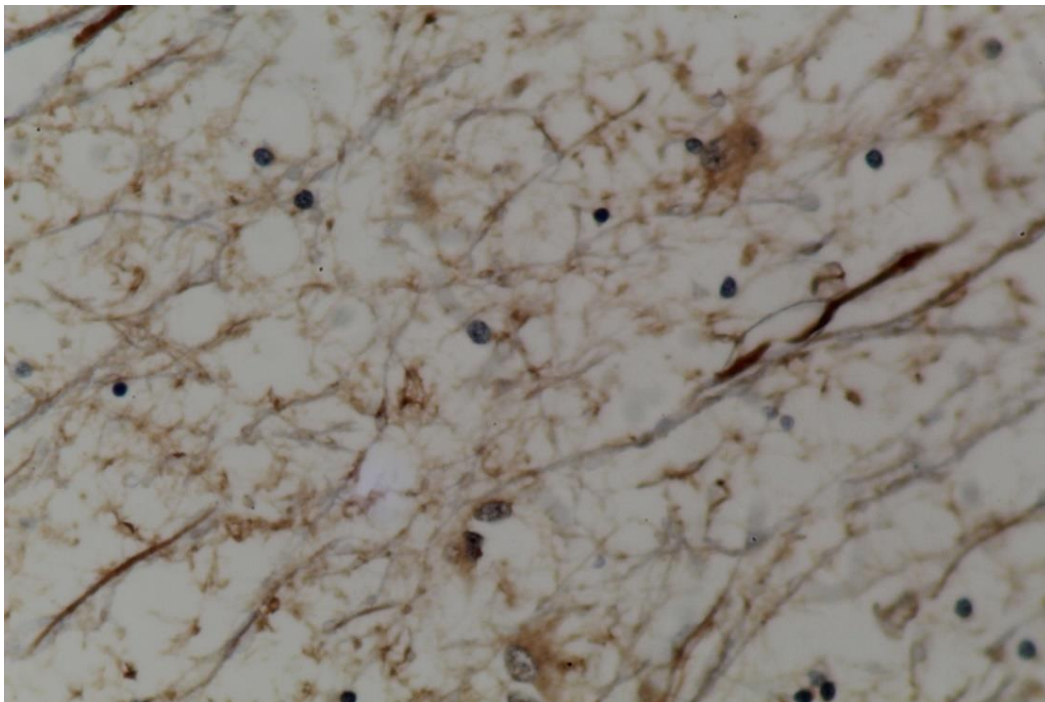


**Γράφημα 12 Κατανομή της ανοσοαντίδρασης της β-APP στο στέλεχος του εγκεφάλου στις διάφορες βαθμίδες της διάχυτης αζονικής βλάβης**

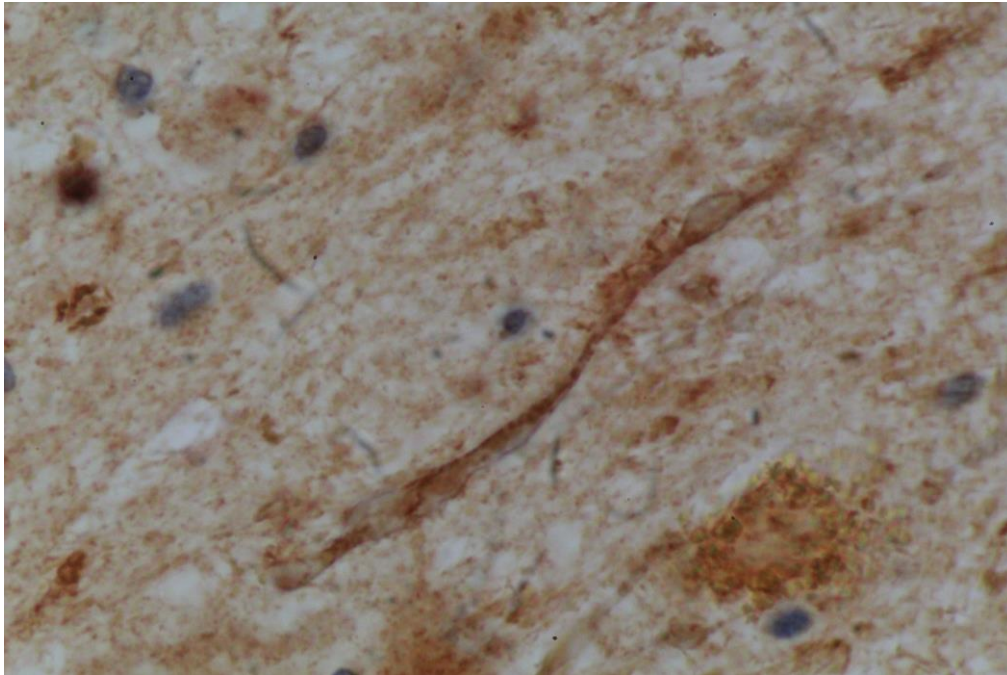




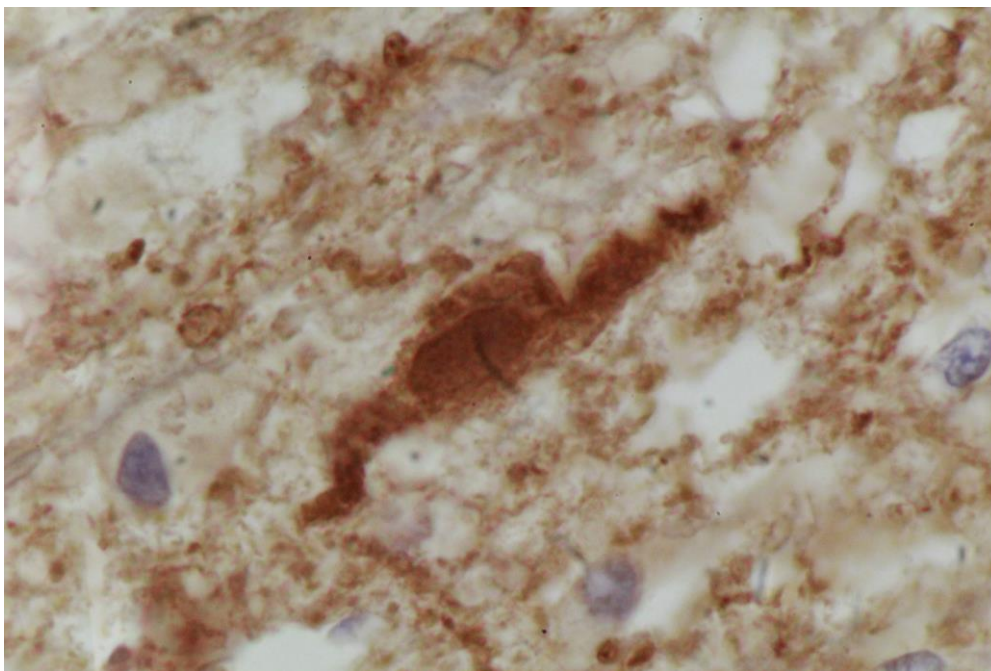
**Εικόνα 67** Αρχόμενη διόγκωση νευράξονα στην διάχυτη εγκεφαλική κάκωση. Ανοσοϊστοχημική χρώση β-APP (x400). Παρατηρείται έντονο οίδημα εγκεφάλου



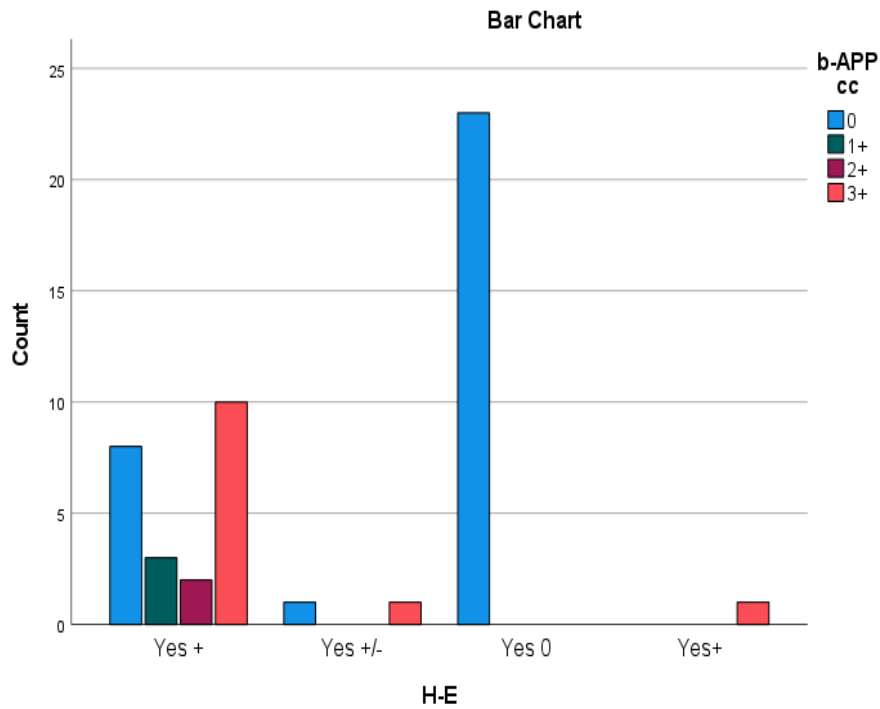
**Εικόνα 68** Ασθενή παρουσία της αντίδρασης της β-APP στις πρώτες 3 ώρες στη λευκή ουσία του εγκεφάλου μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Παρατηρείται οίδημα του παρεγχύματος (x400)



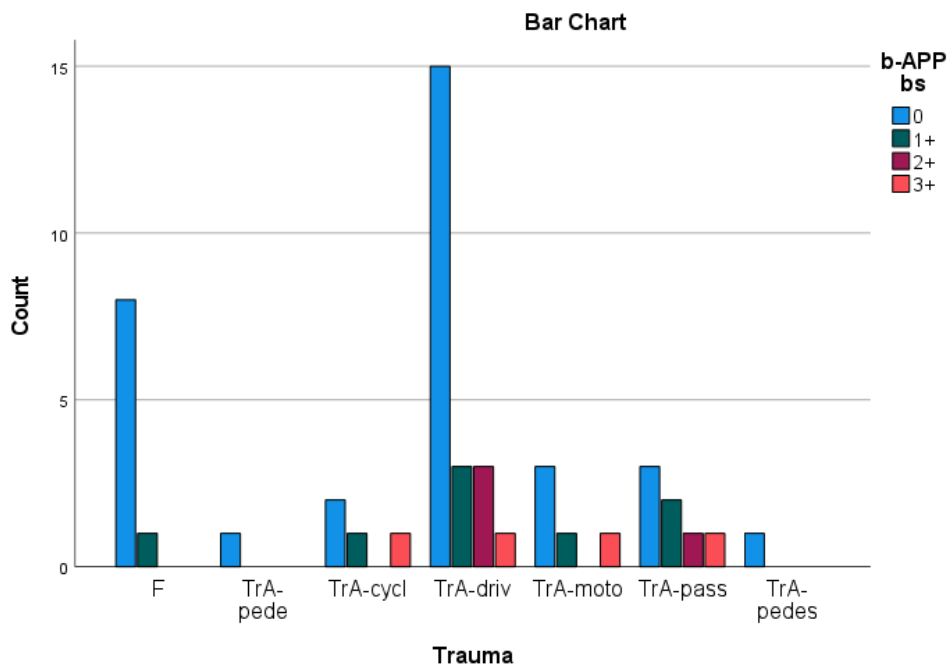
**Εικόνα 69** Αντίδραση της  $\beta$ -APP στον νευράξονα στις πρώτες 3 ώρες στο μεσολόβιο μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση (x400)



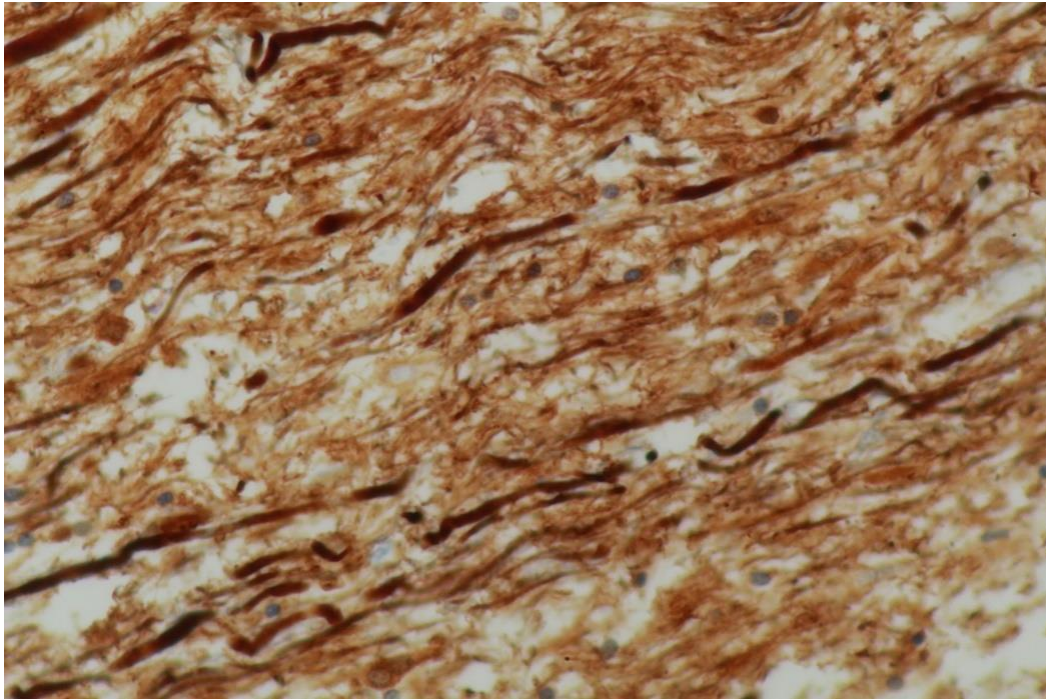
**Εικόνα 70** Ανοσοαντίδραση της  $\beta$ -APP στο σώμα νευρώνας. Παρατηρείται συρρίκνωση του άξονα (x400)



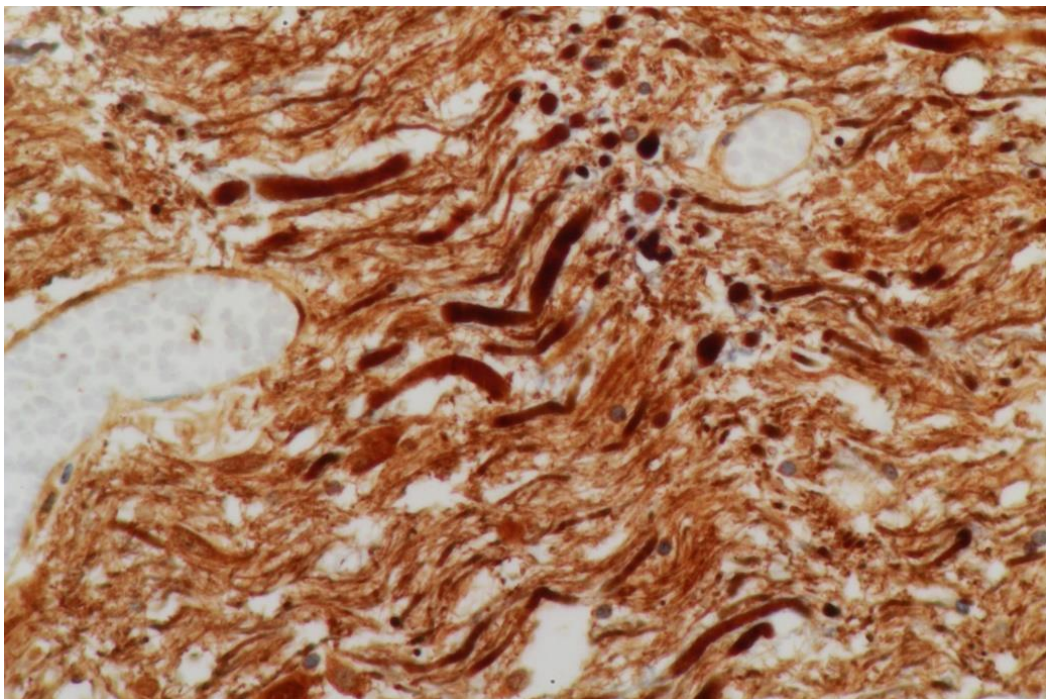
**Γράφημα 13 Κατανομή της ανοσοαντίδρασης της β-APP στο μεσολόβιο του εγκεφάλου μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση**



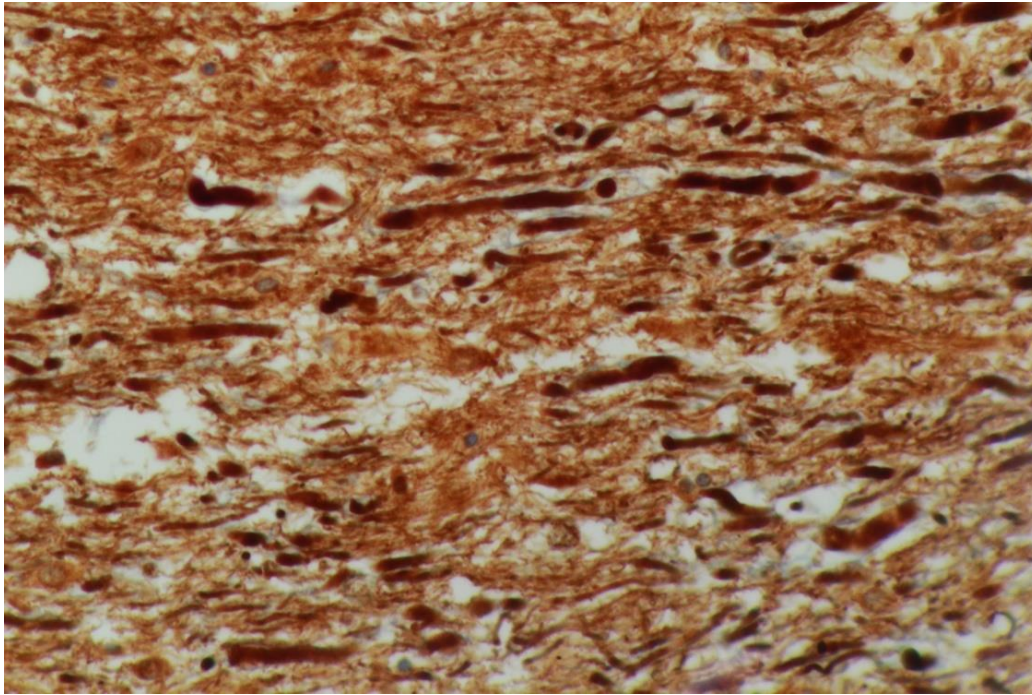
**Γράφημα 14 Κατανομή της ανοσοαντίδρασης της β-APP στο μεσολόβιο του εγκεφάλου μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση σε σχέση με τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού**



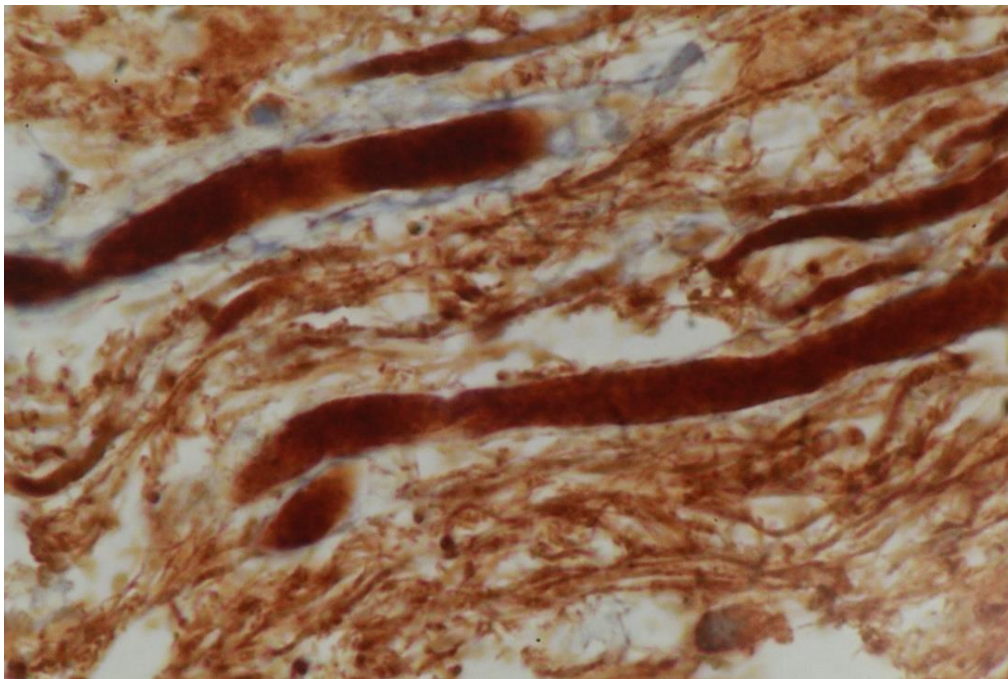
**Εικόνα 71 Έντονη ανοσοχρώση της αντίδρασης της  $\beta$ -APP στις 12 ώρες μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση στο μεσολόβιο (x200)**



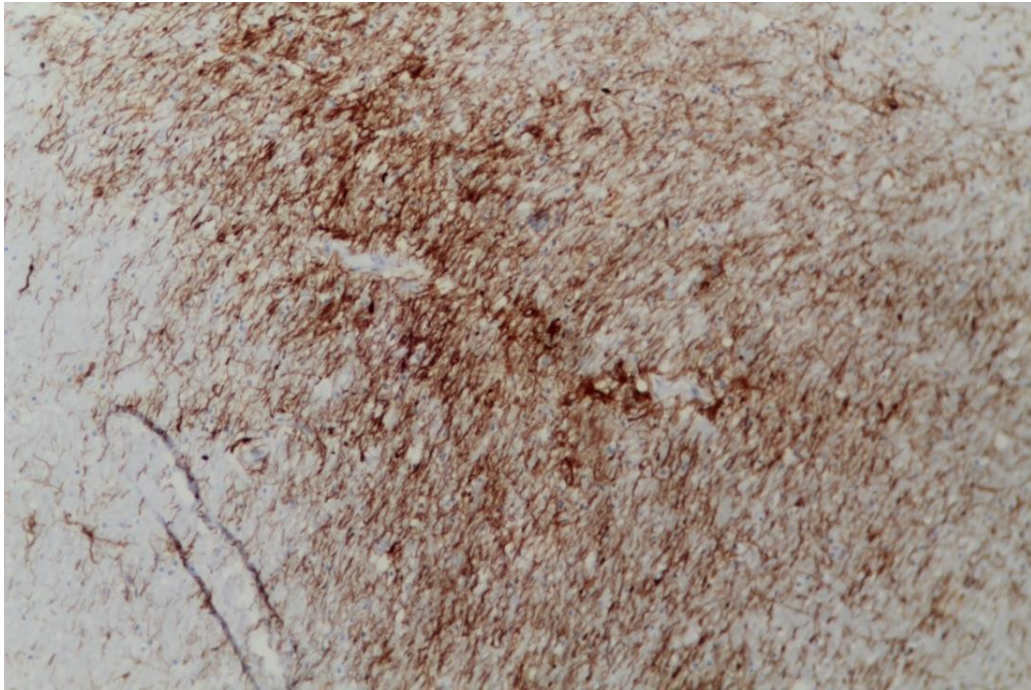
**Εικόνα 72 Έντονη ανοσοχρώση της αντίδρασης της  $\beta$ -APP στις 12 ώρες μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση στο μεσολόβιο. Παρουσία σφαιρών (bulbs) (x200)**



**Εικόνα 73 Έντονη ανοσοχρώση της αντίδρασης της β-APP στις 10 ώρες μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση (x200)**



**Εικόνα 74 Έντονη ανοσοχρώση της αντίδρασης της β-APP στις 10 ώρες μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση με μεγαλύτερη μεγέθυνση (x400)**

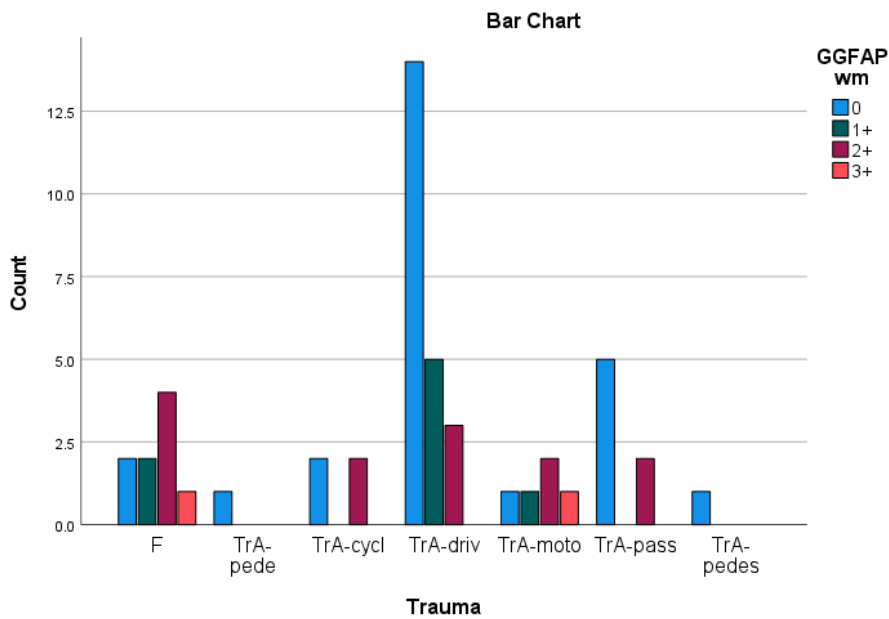


**Εικόνα 75** Ανοσοχρώση της β-APP σε περίπτωση ισχαιμίας εγκεφάλου (x100)

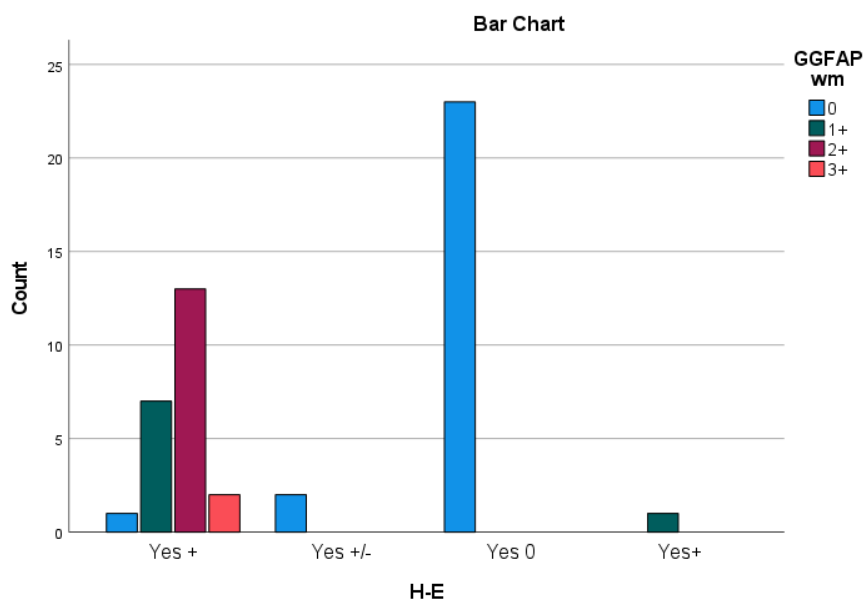
## GFAP

Ανοσοαντίδραση της GFAP παρατηρήθηκε στη λευκή ουσία μετά 6 ώρες από την ΚΕΚ ως εξής: 0 σε 26 (53.1%) των περιπτώσεων, 1 σε 8 (16.3%) των περιπτώσεων και 3 σε 2 (4.1%) των περιπτώσεων (Γράφημα 15,16) (Εικόνες 76,77,78,79).

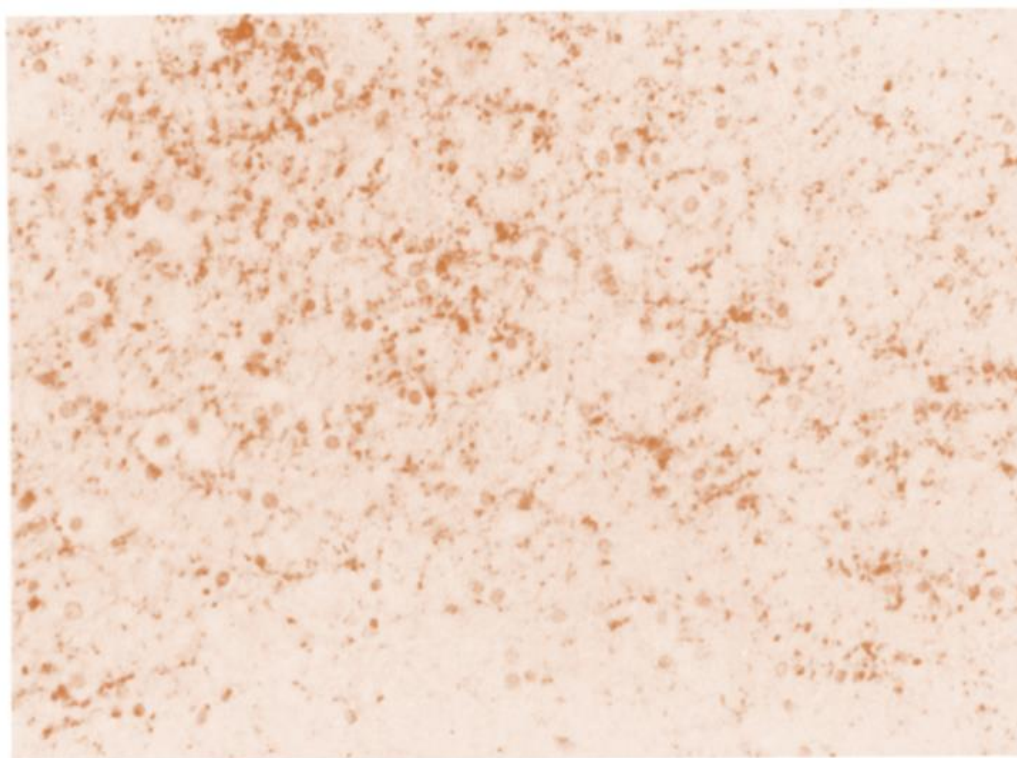
Στατιστικά παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης της GFAP και GCS ( $p<0.0001$ ), τον χρόνο επιβίωσης ( $p=0.025$ ) και την διάχυτη αξονική βλάβη ( $p<0.0001$ ).



Γράφημα 15 Κατανομή της GFAP σε διάφορες περιπτώσεις τραύματος σε κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις

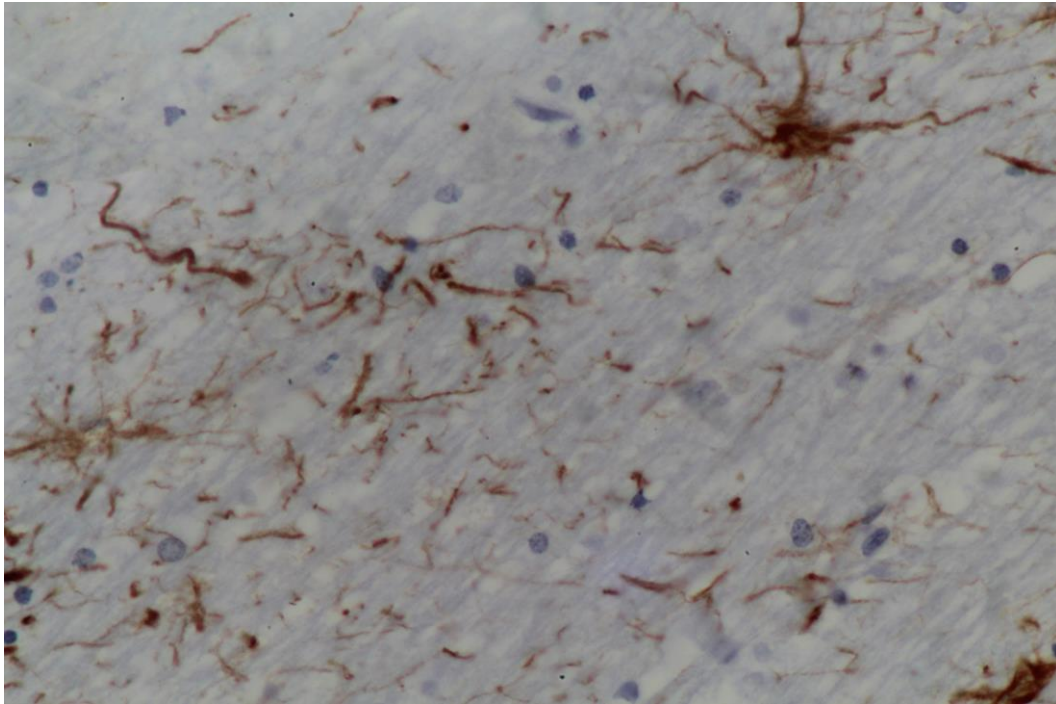


**Γράφημα 16 Κατανομή της ανοσοχρώσης της GFAP στη λευκή ουσία του εγκεφάλου σε κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις**

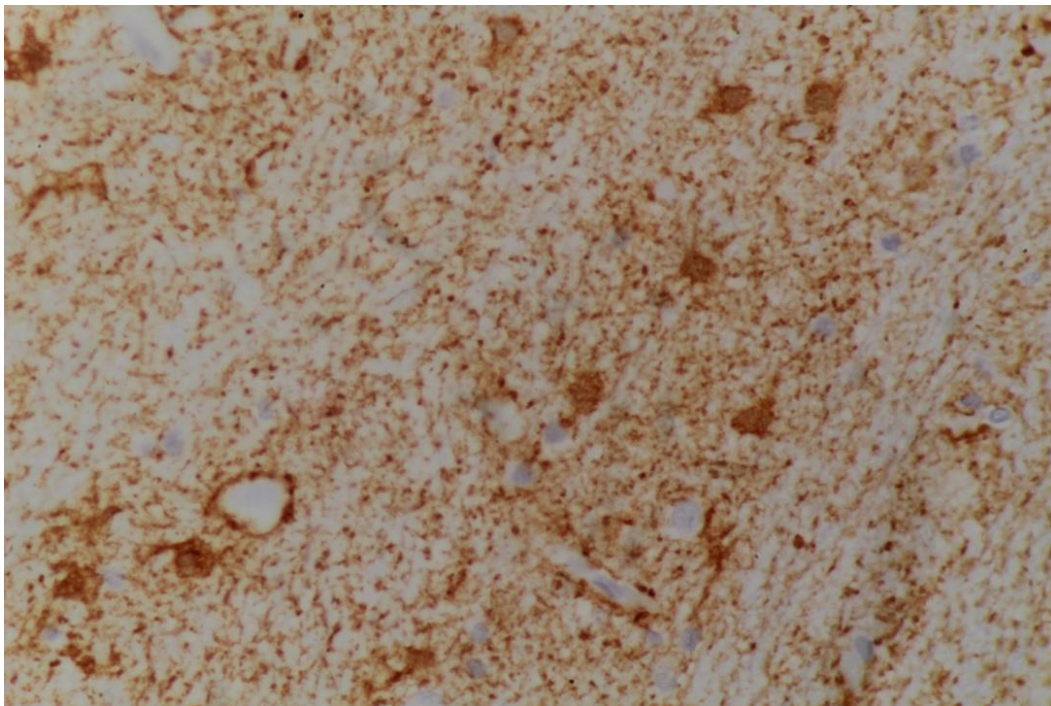


**Εικόνα 76 Ανοσοαντίδραση της GFAP μετά 6 ωρών της κρανιοεγκεφαλική κάκωση (x100)**

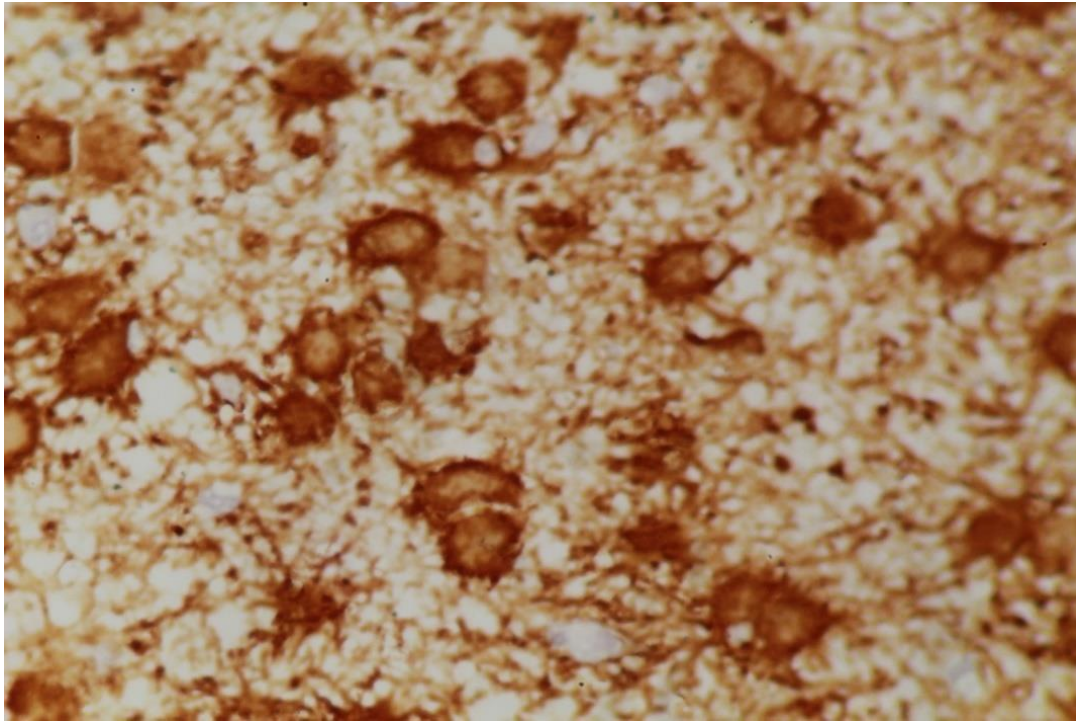




**Εικόνα 77** Ανοσοαντίδραση της GFAP στις πρώτες 6 ώρες μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση (x400)



**Εικόνα 78** Ανοσοαντίδραση της GFAP μετά 8 ωρών της κρανιοεγκεφαλική κάκωση (x200)

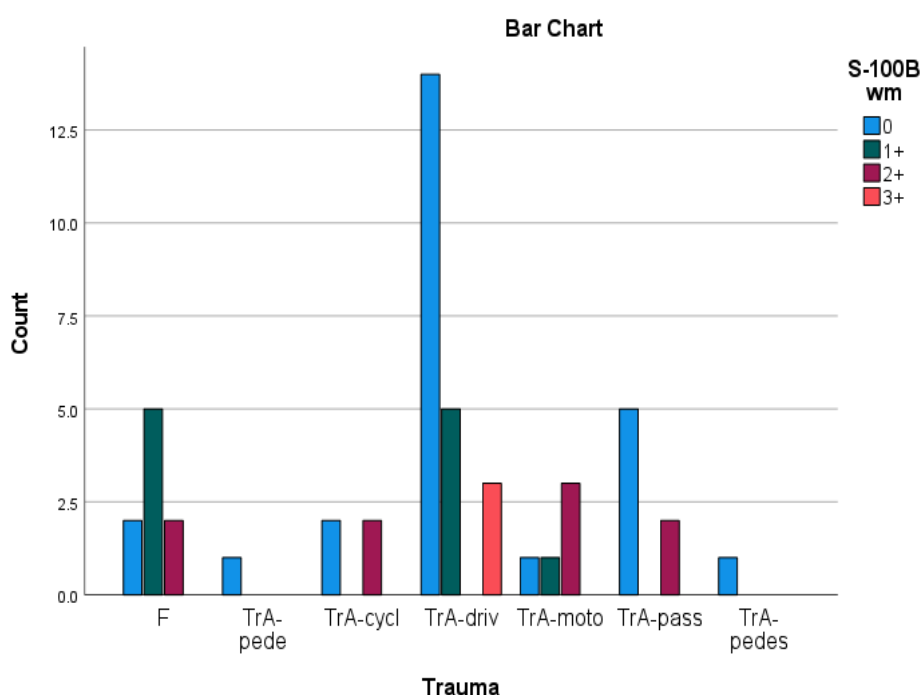


**Εικόνα 79** Ανοσοαντίδραση της GFAP μετά 18 ωρών της κρανιοεγκεφαλική κάκωση (x400)

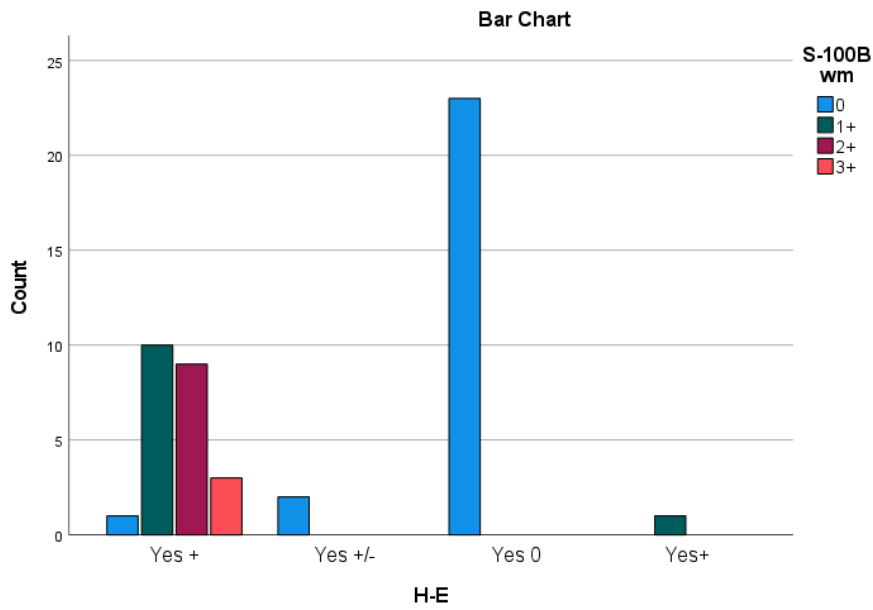
## S100B πρωτεΐνη

Ανοσοαντίδραση της S100B πρωτεΐνης παρατηρήθηκε μετά από 8 ώρες από την ΚΕΚ ως εξής: 0 σε 26 (53.1%) περιπτώσεις, 1 σε 11 (22.4%) περιπτώσεις, 2 σε 9 (18.4%) περιπτώσεις και 3 σε 3 περιπτώσεις (Γραφήματα 17, 18) (Εικόνες 80,81).

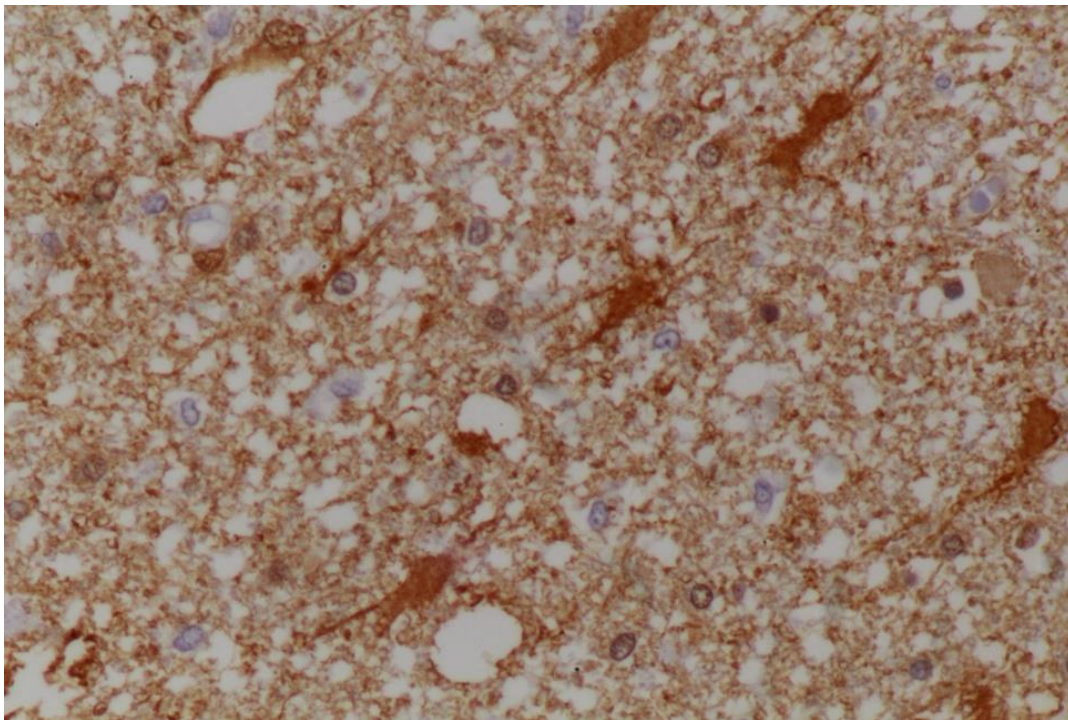
Στατιστικά παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης της S100B πρωτεΐνη και GCS ( $p<0.0001$ ) και την διάχυτη αξονική βλάβη ( $p<0.0001$ ). Δεν παρατηρήθηκε στατιστική διαφορά μεταξύ της έκφρασης της S100B πρωτεΐνης και τον χρόνο επιβίωσης ( $p=0.277$ ).



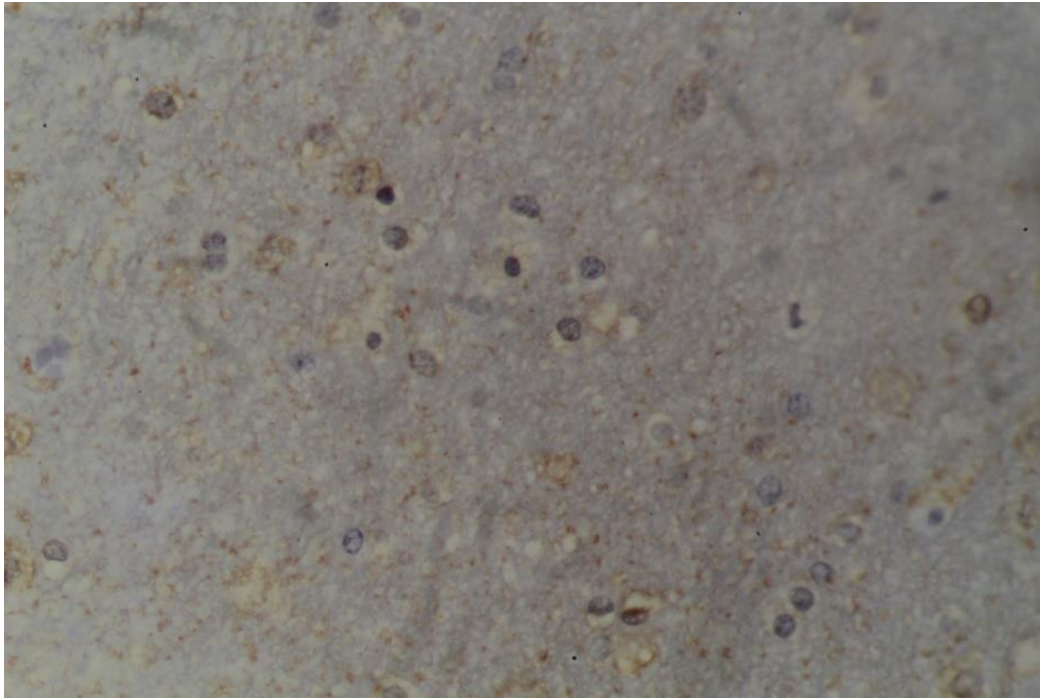
Γράφημα 17 Κατανομή της S100B πρωτεΐνης σε διάφορες περιπτώσεις τραύματος σε κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις



**Γράφημα 18 Κατανομή της ανοσοχρώσης της S-100B πρωτεΐνης στη λευκή ουσία του εγκεφάλου σε κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις**



**Εικόνα 80 Ανοσοαντίδραση της S-100B πρωτεΐνης στις 12 ώρες μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση (x200)**



**Εικόνα 81** Απουσία αντίδρασης της S-100B πρωτεΐνης στις 2 ώρες μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση (x200)

Στα περιστατικά που μελετήθηκαν δεν παρατηρήθηκαν στοιχεία νευροεκφύλισης τόσο με τη χρώση αιματοξυλίνης – ηωσίνης όσο και με την ανοσοϊστοχημική μέθοδο.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η κλειστή τραυματική εγκεφαλική κάκωση ορίζεται ως η διαταραχή της ανατομίας και φυσιολογίας του εγκεφαλικού παρεγχύματος συνεπεία εξωτερικών μηχανικών δυνάμεων, όπως είναι η γρήγορη επιτάχυνση ή επιβράδυνση, και/η σύγκρουση, επηρεάζοντας έτσι την λειτουργία του εγκεφάλου μέσω μεταβολών στη μακροσκοπική ή μικροσκοπική δομή μιας περιοχής του, με περιορισμένη ή μη έκταση. Η διατάραξη και παραβίαση της αρχιτεκτονικής του εγκεφαλικού ιστού, της αιματικής ροής, της οξυγόνωσης και του μεταβολισμού έχουν ως αποτέλεσμα κλινικές εκδηλώσεις μικρής, μέτριας ή μεγάλης βαρύτητας και η λειτουργία του εγκεφάλου να επηρεάζεται προσωρινά ή μόνιμα [23-25, 243]. Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν 49 περιπτώσεις με κλειστή τραυματική εγκεφαλική κάκωση εκ των οποίων το μεγαλύτερο ποσοστό ήταν άνδρες (77.6%), η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 43.97 έτη και ως αιτία τραυματισμού κυριάρχησε το οδικό τροχαίο ατύχημα σε 81.6% περιπτώσεις ενώ το υπόλοιπο 18.4% των περιπτώσεων οφείλονταν σε πτώση από ύψος, ευρήματα που είναι σύμφωνα και με τη διεθνή βιβλιογραφία [30,31, 245].

Η κλειστή κρανιοεγκεφαλική κάκωση αποτελεί κοινή αιτία θανάτου στο γενικό πληθυσμό, οι περισσότερες περιπτώσεις αφορούν ιατροδικαστικές νεκροψίες-νεκρο-τομές, όπου στην πλειοψηφία των περιπτώσεων πέραν της μακροσκοπικής εξέτασης του εγκεφάλου δεν υφίσταται νευροπαθολογοανατομική εξέταση [23, 24].

Η διάχυτη αξονική βλάβη, πιο πρόσφατα αναφέρεται ως τραυματική αξονική βλάβη, παρατηρείται μετά από ήπια, μέτρια και σοβαρή κρανιοεγκεφαλική κάκωση, συνήθως σε τροχαία ατυχήματα και τραυματισμούς από πτώση από σημαντικό ύψος [246,247]. Αρχικά θεωρήθηκε ότι αντιπροσωπεύει διάτμηση των νευραξόνων και ότι συμβαίνει σχεδόν αποκλειστικά σε περιπτώσεις σοβαρού τραυματισμού της κεφαλής, τώρα πιστεύεται ότι προκύπτει από οποιονδήποτε τοπικό αξονικό τραυματισμό ο οποίος παρεμβαίνει στη γρήγορη μεταφορά ιόντων και την αλλαγή της διαβατότητας της μεμβράνης των νευρικών κυττάρων, η οποία τελικά προκαλεί διόγκωση των αξόνων. Η διάχυτη αξονική βλάβη χαρακτηρίζεται από τον διαχωρισμό των νευραξόνων, κατά τον οποίο ο άξονας διατέμνεται κυρίως από την πλευρά που ασκείται η τραυματική δύναμη [197].

Η σοβαρή διάχυτη αξονική κάκωση συνοδεύεται από άμεση απώλεια συνείδησης, κόμα και τα θύματα είναι απίθανο να ανακτήσουν τις αισθήσεις τους και εάν το κάνουν, θα έχουν σοβαρή νευρολογική βλάβη [246].

Η β-αμυλοειδής πρόδρομη πρωτεΐνη είναι μια νευρωνική πρωτεΐνη που κανονικά μεταφέρεται μέσω των νευραξόνων. Οι αξονικές συγκεντρώσεις υπό κανονικές συνθήκες είναι πολύ χαμηλές για να εκτιμηθούν με την μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας. Όμως, στο διάστημα 30 λεπτών ή μίας ώρας από τον τραυματισμό στο κεφάλι, η ανοσοχρώση για τη β-APP γίνεται ορατή στη λευκή ουσία. Τρεις ώρες μετά τον τραυματισμό, η ανοσοϊστοχημεία για τη β-APP αρχίζει να δείχνει διογκωμένους άξονες, οι οποίοι φτάνουν σε μέγιστη διάμετρο περίπου 48 ώρες μετά τον τραυματισμό, με την μορφή βολβών, τον χρόνο κατά τον οποίο η αξονική διογκωση γίνεται ορατή με χρώσεις αιματοξυλίνης και ηωσίνης ή χρώσεις αργύρου. Οι περιοχές που συνήθως εμπλέκονται είναι το στέλεχος του εγκεφάλου, το μεσολόβιο, η εσωτερική κάψουλα, ο θάλαμος και η λευκή ουσία των ημισφαιρίων [247-252]. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν ότι η διάχυτη αξονική βλάβη βρέθηκε στο 53,06% των περιπτώσεων και σύμφωνα με την ταξινόμηση των Adams και συνεργατών [189], το DAI1 βρέθηκε στο 12,2% των περιπτώσεων, το DAI2 βρέθηκε στο 10,20% των περιπτώσεων και το DAI3 στο 30,61% των περιπτώσεων, σύμφωνα με άλλες μελέτες [189, 253]. Από την άλλη, οι Gentleman και συνεργάτες στη μελέτη τους, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι είναι πιθανό να υπάρχει κάποιο βαθμό αξονικής κάκωσης σε όλες τις θανατηφόρες περιπτώσεις κλειστής κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης και παρατήρησαν σχηματισμό βολβών στο 92% των περιπτώσεων [253]. Ωστόσο, πολλοί από αυτούς τους ασθενείς παρουσιάζουν επίσης μια σχετική ισχαιμική βλάβη, είτε εστιακή είτε διάχυτη, η οποία μπορεί να δυσχεράνει την ερμηνεία της ανοσοαντιδραστικότητας της β-APP.

Μετά τον τραυματισμό, η β-APP παρατηρείται ουσιαστικά τόσο στους άξονες όσο και στο σώμα επειδή η προϋπάρχουσα β-APP συσσωρεύεται λόγω της δυσκολίας της αξοπλασματικής μεταφοράς της έκφρασης του γονιδίου β-APP ρυθμίζεται ανοδικά. Παρατηρήθηκε επίσης ότι η νευρωνική σωματο-συνδεδεμένη αζοτομία δεν οδηγεί σε άμεσο κυτταρικό θάνατο, ο άθικτος κυτταροσκελετός, τα μιτοχόνδρια που εμφανίζονται φυσιολογικά, η συσκευή Golgi και το τραχύ ενδοπλασματικό δίκτυο μπορούν να συμβάλουν στην ανοδική ρύθμιση του β-APP mRNA και στην αύξηση της πρωτεΐνης β-APP τις πρώτες ώρες μετά τον τραυματισμό. Έτσι, το β-APP mRNA, το οποίο αυξάνεται εντός 30 λεπτών μετά τον τραυματισμό στα ζώα, έχει τη δυνατότητα να είναι ένας προγενέστερος δείκτης DAI από άλλες πρωτεΐνες όπως η βασική πρωτεΐνη της μυελίνης (MBP) και ο κατακερματισμός της πρωτεΐνης των νευροϊνιδίων (NF) [254,255].

Αξίζει να σημειωθεί πως θετικότητα της β-APP, απουσία ορατής μακροσκοπικής τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης, υποδεικνύει ότι ακόμη και οι ήπιοι τραυματισμοί στο κεφάλι μπορεί να οδηγήσουν σε βλάβη σε αξονικό επίπεδο και θα μπορούσε να παραμείνει αδιάγνωστος κατά τη διάρκεια της ιατροδικαστικής νεκροψίας-νεκροτομής και της συνήθους ιστοπαθολογικής εξέτασης (χρώση αιματοξυλίνη-ηωσίνη). Στην μελέτη μας ανευρέθησαν 6 περιστατικά, όπου μακροσκοπικά δεν παρατηρήθηκε ουδεμία αλλοίωση ορατή με το μάτι, ενώ μικροσκοπικά παρατηρήθηκε διόγκωση των νεραξόνων κυρίως στις περιοχές της λευκής ουσίας των ημισφαιρίων και στο μεσολόβιο.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης επιβεβαιώνουν ότι η β-APP είναι ένας ευαίσθητος δείκτης αξονικού τραυματισμού σε περιπτώσεις θανατηφόρου εγκεφαλικού τραύματος. Ο αξονικός τραυματισμός παρατηρήθηκε με τη μορφή συσσώρευσης πρωτεΐνης β-APP σε διατεταμένους άξονες, σε διογκωμένους και ελικοειδής άξονες και σε αξονικούς βολβούς σε συμφωνία με άλλες μελέτες [248-252]. Ο αξονικός τραυματισμός παρατηρήθηκε αρχικά σε επιβίωση 2 ωρών ως διεσταλμένοι άξονες, ενώ μεταξύ 12-24 ωρών επιβίωσης οι τραυματισμένοι άξονες είναι πολύ διογκωμένοι και είχαν την μορφολογία των αξονικών βολβών (Εικόνα 72).

Επίσης έχει διαπιστωθεί πως η β-αμυλοειδή πρωτεΐνη είναι κυτταροτοξική σε αυξημένες ποσότητες με αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή πρωτεϊνών οξειάς φάσης, η οποία προκαλεί την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, αυξάνει την παραγωγή του παράγοντα αύξησης των ινοβλαστών και της IL-1, η οποία μαζί με την IL-6 ως κυτταροκίνες φλεγμονής προάγουν την φλεγμονή στις αμυλοειδικές πλάκες και στη συνέχεια οδηγεί στη διαταραχή των συνάψεων και τον κυτταρικό θάνατο [116,117].

Η ορεξίνη είναι ένα νευροπεπτίδιο που εντοπίζεται στους νευρώνες στον πλάγιο υποθάλαμο. Οι ορεξινικές νευρώνες έχουν εκτεταμένες προβολές σε άλλους υποθαλαμικούς πυρήνες, το μεταιχμιακό σύστημα, τον θάλαμο, τον φλοιό και τον νωτιαίο μυελό, διεγείροντας πολλά μονοαμινεργικά και χολινεργικά συστήματα που προάγουν την εγρήγορση. Οι κερκαδικές ταλαντώσεις της ορεξίνης εντός του εγκεφαλονωτιαίου υγρού συσχετίζονται με τους κύκλους διέγερσης και το κόμα και έχει διαπιστωθεί πως η εξωγενής χορήγηση ορεξίνης προάγει την εγρήγορση [256-273].

Οι Baumann et al., στη μελέτη τους μέτρησαν τα επίπεδα της ορεξίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό 44 ασθενών τις πρώτες μέρες μετά από μέτρια-σοβαρή TBI και παρατήρησαν ότι τα επίπεδα της ORX-A του ENY ήταν μειωμένα στο 92% των ασθενών



[274]. Παρόλο που τα επίπεδα της ORX-A του εγκεφαλονωτιαίου υγρού ανακτήθηκαν στην πλειονότητα των ασθενών 6 μήνες μετά τον τραυματισμό, τα χαμηλά επίπεδα της ORX-A συσχετίστηκαν με διαταραχές αφύπνισης από το κώμα, ύπνου-εγρήγορσης, συμπεριλαμβανομένης της ναρκοληψίας και ενός συνδρόμου παρόμοιου με ναρκοληψία, 3 στους 4 ασθενείς στους οποίους τα χαμηλά επίπεδα της ORX-A παρέμειναν στους 6 μήνες. Σε άλλη μελέτη, όπου εξετάστηκαν εγκέφαλοι από 4 ασθενείς που κατέληξαν μετά από σοβαρή TBI έδειξαν μείωση στους νευρώνες ORX στον υποθάλαμο σε σύγκριση με τους αντίστοιχους μάρτυρες, αποτέλεσμα συμβατά με την παρούσα εργασία [274].

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης αποκάλυψαν ότι, στον υποθάλαμο, η έκφραση της ORX-A μειώθηκε σημαντικά το πρώτο 24ωρο σε περιπτώσεις διάχυτης αξονικής βλάβης μετά από κλειστή κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Στατιστικά παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης της ORX-A και GCS ( $p < 0.003$ ), τον χρόνο επιβίωσης ( $p < 0.0001$ ) και την διάχυτη αξονική βλάβη ( $p < 0.0001$ ). Επίσης σημαντική αντίστροφη συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της έκφρασης της ORX-A και της έκφρασης της  $\beta$ -APP πρωτεΐνης ( $p < 0.0001$ ), με την έννοια ότι όσο πιο διάχυτη και έντονη η έκφραση της  $\beta$ -APP τόσο μειωνόταν η έκφραση της ORX-A στις νευρώνες της ορεξίνης [275].

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι στην παρούσα μελέτη εξετάστηκε μόνο η έκφραση της ορεξίνης-A στην περιοχή του υποθαλάμου. Το εάν εμπλέκονται άλλες περιοχές του εγκεφάλου στην διαταραχή της έκφρασης της ορεξίνης-A που προάγει την εγρήγορση μετά από κώμα που προκαλείται από TBI και πώς αλληλεπιδρά με τη  $\beta$ -APP, μένει να διευκρινιστεί και χρειάζεται περαιτέρω έρευνα. Επιπλέον, η παρούσα μελέτη δεν έδειξε εάν η  $\beta$ -APP άσκησε άμεση ή έμμεση επίδραση στην ορεξίνη-A. Ωστόσο, η παρούσα μελέτη συνηγορεί πως η έκφραση του ORXA είναι σημαντική στη διαδικασία προαγωγής της αφύπνισης. Για να ξεπεραστούν αυτοί οι περιορισμοί, άλλες περιοχές του εγκεφάλου και νευροδιαβιβαστές που σχετίζονται με την ORX-A είναι απαραίτητο να εξεταστούν μελλοντικά [276-278].

Η GFAP συναντάται μόνο στα γλοιακά κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος, εκφράζεται από πολλούς τύπους κυττάρων του κεντρικού νευρικού συστήματος συμπεριλαμβανομένων των αστροκυττάρων και των επενδυματικών κυττάρων και χρησιμοποιείται ως κυτταρικός δείκτης γλοιογένεσης [281,282]. Είναι γνωστό ότι μερικές από τις κύριες λειτουργίες των αστροκυττάρων είναι η ρύθμιση του μικροπεριβάλλοντος του εγκεφάλου και η υποστήριξη των νευρώνων μέσω της παροχής γλυκόζης και

νευροτροφικών παραγόντων, καθώς και η ρύθμιση του οξειδωτικού στρες και της διεγερτικής τοξικότητας μέσω της παραγωγής γλουταθειόνης (GSH) και της πρόσληψης γλουταμινικού και καλίου, που ρυθμίζουν την περιεκτικότητα σε εξωκυττάριο υγρό [37,283].

Η GFAP είναι μια γλοιακή ινιδώδη όξινη πρωτεΐνη του ενδιάμεσου νήματος υπεύθυνη για την υποστήριξη της δομικής ακεραιότητας του αστροκυτταρικού κυτταροσκελετού σε απόκριση σε τραυματικές μηχανικές δυνάμεις [16,282]. Στοιχεία από μελέτες υποδεικνύουν ότι ως απόκριση σε νευροτραύμα, τα αστροκύτταρα πολλαπλασιάζονται, αυξάνονται σε μέγεθος, διευρύνουν την μορφολογία τους και αναπτύσσουν πιο ελικοειδής δενδρίτες. Όλες αυτές οι μορφολογικές αλλαγές συνοδεύονται από μια αύξηση της έκφρασης GFAP που γενικά αναφέρεται ως ενεργοποίηση αστροκυττάρων ή αστρογλοΐωση ή αστροκυττάρωση [282]. Η μετατραυματική αστρογλοΐωση βοηθά στο σχηματισμό της γλοιακής ουλής, αποτρέποντας περαιτέρω επιδείνωση της αύξησης της νευρωνικής νέκρωσης σε περίπτωση τραυματισμού. Επίσης έχει περιγραφεί πως η ενδοκυττάρια GFAP μετατοπίζεται σε εξωκυτταρικούς χώρους και τα επίπεδα εξωκυττάριας GFAP έχουν αποδειχθεί ότι συσχετίζονται με τη σοβαρότητα του TBI [284-287]. Στη μελέτη μας παρατηρήσαμε νεοσχηματισμό αστροκυττάρων 6 ώρες μετά την κρανιοεγκεφαλική κάκωση με σημαντική άνοδο στις 24 με 48 ώρες, σύμφωνα και με τα αποτελέσματα άλλων εργασιών [287].

Μελέτες έχουν αναφέρει υψηλά επίπεδα GFAP στον ορό ασθενών που παρατηρούνται συχνά κατά τη διάρκεια των πρώτων ωρών έως ημερών μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Σε ασθενείς με σοβαρή TBI, τα επίπεδα GFAP στον ορό έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνονται σημαντικά σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες και προβλέπουν την θνησιμότητα, την ανάρρωση, την αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση, την ενδοκρανιακή βλάβη και την κακή βαθμολογία έκβασης της Γλασκώβης σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας [282]. Στη μελέτη μας βρήκαμε μια συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης GFAP σε σχέση με τον χρόνο επιβίωσης.

Η S-100B πρωτεΐνη ανευρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες στα γλοιακά κύτταρα του ΚΝΣ (κεντρικού νευρικού συστήματος) και του ΠΝΣ (περιφερικού νευρικού συστήματος) κυρίως στα αστροκύτταρα και στα κύτταρα του Schwann. Στη μελέτη μας, η χρώση S100B, ένας άλλος κυτταρικός δείκτης αντιδραστικών αστροκυττάρων, παρατηρήθηκε στο 46,9% των περιπτώσεων σε όλες τις τομές που ερευνήθηκαν. Είναι ενδιαφέρον

να σημειωθεί ότι η ανοσοαντιδραστικότητα της S100B πρωτεΐνης παρατηρήθηκε μετά από 8 ώρες από την κρανιοεγκεφαλική κάκωση και μειώθηκε πολύ πιο νωρίς από την ανοσοαντιδραστικότητα της GFAP. Επίσης, στις 2 πρώτες ώρες μετά την κρανιοεγκεφαλική κάκωση ούτε η ανοσοαντιδραστικότητα του GFAP ούτε του S100B ήταν ανιχνεύσιμες στις τομές που μελετήθηκαν. Σε αντίθεση οι Wu και συνεργάτες, στην μελέτη τους παρατήρησαν ανοσοαντιδραστικότητα της S100B πρωτεΐνης στα πρώτα 30 λεπτά μετά την κρανιοεγκεφαλική κάκωση στο εγκεφαλικό στέλεχος των αρουραίων [283].

Έχει αποδειχθεί ότι η μέτρηση των αυξημένων συγκεντρώσεων του GFAP και του S100B στον ορό σε ασθενείς με TBI και σε ασθενείς που πέθαναν από TBI μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη της θνησιμότητας στην αίθουσα των επειγόντων περιστατικών [284-288]. Αυξημένα επίπεδα της S-100B πρωτεΐνης στον ορό έχουν παρατηρηθεί εντός 24 ωρών μετά από σοβαρή κρανιοεγκεφαλική κάκωση και συσχετίζονται άμεσα με την θνησιμότητα [289]. Ομοίως, η S-100B πρωτεΐνη αποδείχθηκε επίσης, χρήσιμη στην πρόβλεψη εάν ένας ασθενής θα ανακτούσε τις αισθήσεις του ή θα παρέμενε αναίσθητος 3-6 μήνες μετά τον τραυματισμό. Η ανωτερότητα του S-100B ως προγνωστικού δείκτη θνησιμότητας και δυσμενών εκβάσεων υποστηρίχθηκε από μια μελέτη που χρησιμοποιούσε μια προσέγγιση πολλαπλών δεικτών που περιελάμβανε GFAP, NSE, νευροτροφικό παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο και μονοκυτταρική χημειοδραστική πρωτεΐνη-1 [286-294]. Ενώ ο συνδυασμός αυτών των δεικτών διέκρινε τα μέτρα θνησιμότητας και έκβασης, η S100B από μόνη της μπορούσε να προβλέψει δυσμενή πρόγνωση μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση εξίσου καλά με τη χρήση του πάνελ πολλαπλών δεικτών [289-295].

Η νευροαπεικόνιση ασθενών με TBI βασίζεται κυρίως σε εξετάσεις με CT και MRI. Σε απεικονιστικές μελέτες η διάχυτη αξονική βλάβη αποικονίζεται ως μικρές αιμορραγικές εστιακές περιοχές και διάχυτο οίδημα. Τα χαρακτηριστικά ευρήματα της διάχυτης αξονικής βλάβης συχνά δεν αναγνωρίζονται σε συμβατικές μελέτες νευροαπεικόνισης. Πιο προηγμένες τεχνικές όπως η απεικόνιση διάχυτου τανυστή (DTI) είναι πιο ευαίσθητες σε νευρωνικές βλάβες και σε περιοχές που εμφανίζονται φυσιολογικές στις συμβατικές αλληλουχίες της MRI, ειδικά σε ασθενείς με διάχυτη αξονική βλάβη, και παρέχει πληροφορίες για την ακεραιότητα της λευκής ουσίας [296-298].

Οι ασθενείς που επέζησαν από μέτρια ή σοβαρή ΤΒΙ υποφέρουν συχνά από ένα ευρύ φάσμα γνωστικών ελλειμμάτων και αλλαγών συμπεριφοράς λόγω διάχυτου νευραξονικού τραυματισμού. Προηγούμενες μελέτες υπέδειξαν τις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις ως παράγοντες κινδύνου για διάφορες νευροεκφυλιστικές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων: διαφορετικών τύπων άνοιας, νόσου Alzheimer, νόσου του Πάρκινσον, αμυοτροφικής πλάγιας σκλήρυνσης και χρόνιας τραυματικής εγκεφαλοπάθειας [71,73].

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Το οδικό τροχαίο ατύχημα αποτελεί την πιο συχνή αιτία κλειστής κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης. Το μεγαλύτερο ποσοστό των θυμάτων το αποτελούν άνδρες σε ηλικία μικρότερη των 45 ετών.
- Η διάχυτη αξονική βλάβη ή τραυματική αξονική βλάβη παρατηρείται μετά από ήπια, μέτρια και σοβαρή κρανιοεγκεφαλική κάκωση, συνήθως σε τροχαία ατυχήματα και τραυματισμούς από πτώση από σημαντικό ύψος.
- Η χρήση της β-αμυλοειδούς πρόδρομης πρωτεΐνης (β-APP), με τη μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας, για την αξιολόγηση της έκτασης της αξονικής βλάβης σε μια ποικιλία παθολογικών διεργασιών αποδείχθηκε χρήσιμο εργαλείο στην ιατροδικαστική πράξη για την εκτίμηση της τραυματικής αξονικής βλάβης. Η διάχυτη τραυματική αξονική κάκωση σε ανθρώπους έχει αποδειχθεί από την ανοσοαντιδραστικότητα της β-APP σε ασθενείς που επιβίωσαν τουλάχιστον 2 h μετά τον τραυματισμό στο κεφάλι.
- Η ανοσοχρώση της β-APP είναι ένας χρήσιμος διαγνωστικός δείκτης της διάχυτης αξονικής βλάβης στην καθημερινή πράξη των ιατροδικαστικών, με την προϋπόθεση της λήψης των επαρκών και κατάλληλων δειγμάτων από συγκεκριμένες περιοχές καθιστώντας δυνατή τη διάγνωση σε μεγάλο ποσοστό των περιπτώσεων. Αυτή η μέθοδος είναι ευαίσθητη, αξιόπιστη, γρήγορη και χαμηλού κόστους για την ανίχνευση αξονικής βλάβης σε τραυματική εγκεφαλική βλάβη
- Ανοσοαντίδραση της β-APP σε απουσία ορατής μακροσκοπικής τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης, υποδεικνύει ότι ακόμη και οι ήπιοι τραυματισμοί στο κεφάλι μπορεί να οδηγήσουν σε βλάβη σε αξονικό επίπεδο και θα μπορούσε να παραμείνει χωρίς διάγνωση κατά τη διάρκεια της νεκροψίας-νεκροτομής και της ιστοπαθολογικής εξέτασης ρουτίνας.
- Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε, με την χρήση της ανοσοϊστοχημικής μεθόδου, η έκφραση των νευρώνων της ORX-A στον υποθάλαμο, μειώθηκε σημαντικά το πρώτο 24ωρο σε περιπτώσεις διάχυτης αξονικής βλάβης μετά από κλειστή κρανιοεγκεφαλική κάκωση.
- Επίσης, η παρούσα μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά της ανοσοέκφρασης της ORX-A και της ανοσοέκφρασης της β-APP, με την έννοια ότι όσο πιο διάχυτη και έντονη η έκφραση της β-APP τόσο μειωνόταν η έκφραση της ORX-A στους νευρώνες της ορεξίνης.

- Στη μελέτη μας παρατηρήσαμε νεοσχηματισμό αστροκυττάρων στις πρώτες 6 ώρες μετά κρανιοεγκεφαλική κάκωση με σημαντική άνοδο στις 24 με 48 ώρες, με τη χρήση της GFAP.
- Επίσης η ανοσοαντιδραστικότητα της S100B πρωτεΐνης παρατηρήθηκε μετά από 8 ώρες από την κρανιοεγκεφαλική κάκωση.
- Η ιστολογία θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως εργαλείο στην καθημερινή πράξη από τους ιατροδικαστές και νευροπαθολογοανατόμους σε περιπτώσεις κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων και όπου υπάρχει ένδειξη για διάχυτη αξονική βλάβη, με τη χρήση της ανοσοϊστοχημικής μεθόδου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια όλο και πιο συχνή γίνεται η χρήση της ανοσοϊστοχημικής μεθόδου με τη συμβολή σύγχρονων ανοσοϊστοχημικών τεχνικών για την μελέτη ιστοπαθολογικών αλλοιώσεων στην τραυματική αξονική κάκωση συνεπεία κλειστής κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης. Πιο συγκεκριμένα: αντισώματα ενάντια της αστρογλοιακής S-100B πρωτεΐνης, της γλοιακής ιώδους όξινης πρωτεΐνης (GFAP, glial fibrillary acidic protein), της χρωμογρανίνη Α (chromogranin A), του βασικού ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα (bFGF, basic vascular endothelial growth factor), της Ειδικής Νευρικής Ενολάσης (NSE, neuron-specific enolase), της β-αμυλοειδούς πρόδρομης πρωτεΐνης (β-APP, amyloid precursor protein) κ.ά., φαίνονται να έχουν προγνωστική αξία στη διάχυτη αξονική βλάβη.

Οι ορεξίνες (Orexines A and B) ή αλλιώς υποκρετίνες είναι νευροπεπτίδια τα οποία έχουν ποικίλες φυσιολογικές επιδράσεις μεταξύ των οποίων, τη ρύθμιση του κύκλου ύπνου-αφύπνισης, της όρεξης και άλλων νευροενδοκρινικών λειτουργιών.

Πρόσφατες in vivo μελέτες προτείνουν ότι το σύστημα της ορεξίνης μπορεί να εμπλέκεται στις εγκεφαλικές βλάβες τραυματικής αιτιολογίας και η ανεύρεσή τους φαίνεται να σχετίζεται με την πρόγνωση του ασθενούς

Σκοπός της παρούσας μελέτης, είναι η διερεύνηση της έκφρασης της ορεξίνης σε τομές του εγκεφάλου και η πιθανή συσχέτιση με την S-100B πρωτεΐνη, με την γλοιακή ιώδη όξινη πρωτεΐνη (GFAP), και με την β-αμυλοειδούς πρόδρομης πρωτεΐνης (β-APP, amyloid precursor protein) με την εφαρμογή σύγχρονων ανοσοϊστοχημικών τεχνικών.

Το οδικό τροχαίο ατύχημα αποτελεί την πιο συχνή αιτία κλειστής κρανιο-εγκεφαλικής κάκωσης. Το μεγαλύτερο ποσοστό των θυμάτων το αποτελούν άνδρες σε ηλικία μικρότερη των 45 ετών.

Η διάχυτη αξονική βλάβη ή τραυματική αξονική βλάβη παρατηρείται μετά από ήπια, μέτρια και σοβαρή κρανιοεγκεφαλική κάκωση, συνήθως σε τροχαία ατυχήματα και τραυματισμούς από πτώση από σημαντικό ύψος.

Η χρήση της β-αμυλοειδούς πρόδρομης πρωτεΐνης (β-APP), με τη μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας, για την αξιολόγηση της έκτασης της αξονικής βλάβης σε μια ποικιλία παθολογικών διεργασιών αποδείχθηκε χρήσιμο εργαλείο στην ιατροδικαστική πράξη για την εκτίμηση της τραυματικής αξονικής βλάβης. Η διάχυτη τραυματική αξονική κάκωση σε ανθρώπους έχει αποδειχθεί από την ανοσοαντιδραστικότητα της β-APP σε ασθενείς που επιβίωσαν τουλάχιστον 2 ώρες μετά τον τραυματισμό στο κεφάλι.

Η ανοσοϊστοχημική χρώση της β-APP είναι ένας χρήσιμος διαγνωστικός δείκτης της διάχυτης αξονικής βλάβης στην καθημερινή πράξη των ιατροδικαστικών, με την προϋπόθεση της λήψης των επαρκών και κατάλληλων δειγμάτων από συγκεκριμένες περιοχές καθιστώντας δυνατή τη διάγνωση σε μεγάλο ποσοστό των περιπτώσεων. Αυτή η μέθοδος είναι ευαίσθητη, αξιόπιστη, γρήγορη και χαμηλού κόστους για την ανίχνευση αξονικής βλάβης σε τραυματική εγκεφαλική βλάβη.

Ανοσολιγική απόκριση της β-APP σε απουσία ορατής μακροσκοπικής τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης, υποδεικνύει ότι ακόμη και οι ήπιοι τραυματισμοί στο κεφάλι μπορεί να οδηγήσουν σε βλάβη σε αξονικό επίπεδο και θα μπορούσε να παραμείνει χωρίς διάγνωση κατά τη διάρκεια της νεκροψίας-νεκροτομής και της ιστοπαθολογικής εξέτασης ρουτίνας.

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε, με την χρήση της ανοσοϊστοχημικής μεθόδου, η έκφραση των νευρώνων της ORX-A στον υποθάλαμο, μειώθηκε σημαντικά το πρώτο 24ωρο σε περιπτώσεις διάχυτης αξονικής βλάβης μετά από κλειστή κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Επιπλέον υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της ανοσοέκφρασης της ORX-A και της ανοσοέκφρασης της β-APP, με την έννοια ότι όσο πιο διάχυτη και έντονη η έκφραση της β-APP τόσο μειωνόταν η έκφραση της ORX-A στους νευρώνες της ορεξίνης. Στη μελέτη μας παρατηρήσαμε νεοσχηματισμό αστροκυττάρων στις πρώτες 6 ώρες μετά κρανιοεγκεφαλική κάκωση με σημαντική άνοδο στις 24 με 48 ώρες, με τη χρήση της GFAP.

Επίσης, η ανοσοαντιδραστικότητα της S100B πρωτεΐνης παρατηρήθηκε μετά από 8 ώρες από την κρανιοεγκεφαλική κάκωση.

Συνεπώς, η ιστολογία θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως εργαλείο στην καθημερινή πράξη από τους ιατροδικαστές και νευροπαθολογοανατόμους σε περιπτώσεις κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων και όπου υπάρχει ένδειξη για διάχυτη αξονική βλάβη, με τη χρήση της ανοσοϊστοχημικής μεθόδου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση.



## SUMMARY

In recent years, the use of the immunohistochemical method with the contribution of modern immunohistochemical techniques for the study of histopathological lesions in traumatic axial injury due to closed craniocerebral injury has become more frequent. More specifically: antibodies against astroglial S-100B protein, glial fibrillar acidic protein (GFAP), chromogranin A, basic fibroblast growth factor (bFGF, basic vascular endothelium) NSE, neuron-specific enolase),  $\beta$ -amyloid precursor protein ( $\beta$ -APP, amyloid precursor protein), etc., appear to have prognostic value in diffuse axial damage.

Orexines (Orexines A and B) or hypocretins are neuropeptides that have a variety of physiological effects, including the regulation of the sleep-wake cycle, appetite, and other neuroendocrine functions.

Recent *in vivo* studies suggest that the orexin system may be involved in traumatic brain injury and their finding appears to be related to the patient's prognosis

The aim of the present study was to investigate the expression of orexin in brain sections and the possible association with S-100B protein, glial fibrous acid protein (GFAP), and  $\beta$ -amyloid precursor protein,  $\beta$ -amyloid. amyloid precursor protein) by the application of modern immunohistochemical techniques.

Road accident is the most common cause of closed craniocerebral injury. The majority of victims are men under the age of 45.

Diffuse axial injury or traumatic axial injury occurs after mild, moderate, and severe craniocerebral injury, usually in road accidents and injuries from falling from a significant height.

The use of  $\beta$ -amyloid precursor protein ( $\beta$ -APP), by the method of immunohistochemistry, to assess the extent of axial damage in a variety of pathological processes proved to be a useful tool in forensic practice for the assessment of traumatic axial damage. Diffuse traumatic axial injury in humans has been demonstrated by the immunoreactivity of  $\beta$ -APP in patients who survived at least 2 h after head injury.

Immunohistochemical staining of  $\beta$ -APP is a useful diagnostic indicator of diffuse axial damage in the daily practice of forensic medicine, provided that sufficient and appropriate samples are taken from specific areas, making it possible to diagnose in a large percentage of cases. This method is sensitive, reliable, fast and low cost for detecting axial damage in traumatic brain injury.

Immune response to  $\beta$ -APP in the absence of visible macroscopic traumatic brain injury suggests that even mild head injuries can lead to axial damage and could go undiagnosed during necropsy and histopathology.

In the present study it was observed, using the immunohistochemical method, the expression of ORX-A neurons in the hypothalamus was significantly reduced in the first 24 hours in cases of diffuse axial damage after closed craniocerebral injury.

In addition, there is a statistically significant difference between the immunoprecipitation of ORX-A and the immunoprecipitation of  $\beta$ -APP, in the sense that the more diffuse and intense the expression of  $\beta$ -APP, the lower the expression of ORX-A in orexin neurons.

In our study we observed astrocyte neoplasm in the first 6 hours after craniocerebral injury with a significant increase in 24 to 48 hours, using GFAP.

Moreover, the immunoreactivity of S100B protein was observed after 8 hours from the craniocerebral injury.

Therefore, the Histology should be used as a tool in daily practice by Forensic Pathologists and Neuropathologists in cases of craniocerebral injuries and where there is evidence of diffuse axial damage, using the immunohistochemical method the diagnosis is confirmed.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Snell RS. Κλινική Νευροανατομία. Ιατρικές Εκδόσεις ΛΙΤΣΑΣ, Αθήνα 2018; Lippincot Williams & Wikins.
2. Mancall EL, Brock DG. Gray's Clinical Neuroanatomy: The Anatomic Basis for Clinical Neuroscience, 1<sup>st</sup> Edition Elsevier Health Sciences, 2011.
3. Gartner Leslie P. Ιστολογία 4<sup>η</sup> Έκδοση, Επιστημονικές Εκδόσεις Παριζιάνου, Αθήνα 2019.
4. Ovalle WK, Nahiney PC. Ιστολογία. Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα 2011, pp 101-130.
5. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Exploring the brain. 4<sup>th</sup> Edition Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, United States, 2015.
6. Bruce M. Carlson, Ανθρώπινη Εμβρυολογία και Αναπτυξιακή Βιολογία, Επιστημονικές εκδόσεις Παριζιάνου. Αθήνα, 2016.
7. Moore KL. Κλινική Ανατομία ΙΙ. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης. Αθήνα, 2011.
8. Spalteholz W, Tortella EP, Pedrales JV. Atlas de Anatomia Humana. Editorial LABOR, 1978.
9. Standring S. Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice 42<sup>nd</sup> Edition Elsevier Health Sciences, 2020.
10. Gilbert-Barnes E. Potter's Pathology of the Fetus and Infant Vol. 2 pp.1028-1098 Mosby -YearBook, Inc USA, 1997.
11. Κατρίτση Ε.Δ. «Κεφ. 10 Νευρικό σύστημα». Ανατομία Φυσιολογία. Αθήνα: Ίδρυμα Ευγενίδου 1985; 123–144.
12. Σύρμος Νικόλαος Χ. «Μαθήματα Φυσιολογίας -Νευρικό σύστημα Βασικές έννοιες» (PDF). Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. Ανακτήθηκε στις 15 Απριλίου 2016.
13. Monje M. Myelin plasticity and nervous system function. Ann Rev Neurosci 2018; 41:61-75.
14. Salzer JL., Zak B. Myelination. Curr Biol 2016; 26(20): R971-R975.

15. Andrew BL, Part NJ. Properties of fast and slow motor units in hind limb and tail muscles of the rat. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 1972; 57:213-225.
16. Garbay B, Heape AM, Sargueil F, Cassagne C. Myelin synthesis in the peripheral nervous system. *Prog Neurobiol* 2000; 61(3):267-304.
17. Salzer JL. Schwann cell myelination. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015; 7(8):a020529.
18. Choquet D, Triller A. The dynamic synapse. *Neuron* 2013; 80(3):691-703.
19. Barker AI, Ullian EM. Astrocytes and synaptic plasticity. *Neuroscientist* 2010; 16(1):40-50.
20. Russell NJ. Axonal conduction velocity changes following muscle tenotomy or deafferentation during development in the rat. *J Physiol* 1980; 298:347-360.
21. Cavazzini M, Bliss T, Emptage N. Ca<sup>2+</sup> and synaptic plasticity. *Cell Calcium* 2005; 38(3-4):355-367.
22. Akins MR, Biedeter T. Cell-cell interaction in synaptogenesis. *Curr Opin Neurobiol* 2006; 16(1):83-89.
23. Mc Corry LK. Physiology of the Autonomic Nervous System. *Am J Pharm Educ* 2007; 71(4):78.
24. Pearn ML, Niesman IR, Egawa J, Sawada A, Almenar-Queralt A, Shah SB, et al. Pathophysiology associated with traumatic brain injury: Current treatments and potential novel therapeutics. *Cell Mol Neurobiol* 2017; 37(4):571-585.
25. Nortje J, Menon DK. Traumatic brain injury: physiology, mechanisms, and outcome. *Curr Opin Neurol* 2004; 17(6):711-718.
26. Timons SD. An update on traumatic brain injuries. *J Neurosurg Sci* 2012; 56(3):191-202.
27. Stoica BA, Faden AI. Cell death mechanisms and modulation in traumatic brain injury. *Neurotherapeutics* 2010; 7(1):3-12.
28. Najem D, Rennie K, Ribocco-Lutkiewicz M, Ly D, Haukenfrers J, Liu Q, et al. Traumatic brain injury: classification, models, and markers. *Biochem cell Biol* 2018; 96(4):391-406.

29. Nolan S. Traumatic brain injury: a review. *Crit Care Nurs Q* 2005; 28(2):188-194.
30. Katsaragakis S, Drimousis PG, Toutoyzas K, Stephanatou M, Larentzakis A, Theodoraki ME. Traumatic brain injury in Greece. Report of a countrywide registry. *Brain Inj* 2010; 871-876.
31. Tagliaferri C, Compagnone M, Korsic F, Servadei F. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148(3): 263.
32. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Mass AI. Position statement: definition of traumatic brain injury. *Archives of Physiological Medicine and Rehabilitation* 2010; 1637-1640.
33. Faul M, Xu L, Wald MM, Coronado VG. Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalization, and deaths 2002-2006. Atlanta GA: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control. 2010.
34. Malec JF, Brown AW, Leibson CL, Flaada JT, Mandrekar JN, Diehl NN, Perkins PK. The Mayo classification system for traumatic brain injury severity. *Journal of Neurotrauma* 2007; 24(9):1417-1424.
35. Sherer M, Struchen MA, Yablon SA, Wang Y, Nick TG. Comparison of indices of traumatic brain injury severity: Glasgow Coma Scale, length of coma and post-traumatic amnesia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2008; 79(6): 678-685.
36. Lee B & Neuberger A. Neuroimaging in traumatic brain imaging neurology. *The Journal of the American Society of Experimental Neurotherapeutics* 2005; 2(2):372-383.
37. Huh JW, Raghupathi R. New concepts in treatment of pediatric brain injury. *Anesthesiology Clinics* 2009; 22(2);213-240.
38. Smith C. Classification of traumatic brain injury. *Textbook of Traumatic Brain Injury* 2<sup>nd</sup> Edition, pp. 23-26; 2011
39. Silver JM, McAllister TW, Yudofsky SC. *Textbook of Traumatic Brain Injury*. American Psychiatric Publishing, Inc Washington DC, 2005.
40. Saatman LE, Dukaine AC, Bullock R, Maas AIR, Valadka A & Manley GT. Classification of Traumatic Brain Injury for Targeted Therapies. *Journal of Neurotrauma* 2008; 25(7):719-738.

41. Ghajar J. Traumatic brain injury. *The Lancet* 2000; 356(9233):923-929.
42. Masel BE, DeWitt DS Traumatic brain injury: a disease process, not an event. *J Neurotrauma* 2010; 27:1529-1540.
43. Bruggeman GF, Haitsma IK, Dirven CMF, Volovici V. Traumatic axonal injury (TAI): Definitions, pathophysiology, and imaging. A narrative review. *Acta Neurochirurgica* 2021; 163:31-44.
44. Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Axonal pathology in traumatic brain injury. *Expl Neurol* 2013; 246:35-43.
45. Martin RM, Wright MJ, Lutkenhoff ES, Ellingson BM, Van Horn JD, Tubi M, et al. Traumatic hemorrhagic brain injury: impact of location and resorption on cognitive outcome. *J Neurosurg* 2017; 126(3):796-804.
46. Tunthanathip T, Phu3npathom N, Sae-Heng S, OearsakulT, Sakarunchai I, Kaewboriutsakul A. Traumatic cerebrovascular injury: clinical characteristics and illustrative cases. *Neurosurg Focus* 2019; 47(5): E4.
47. Chelly H, Bahloul M, Ammar R, Dhouib A, Mahfoudk KB, Boudawara MZ, et al. Clinical characteristics and prognosis of traumatic brain injury following road accidents admitted in ICU “analysis of 694 cases”. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2019; 45(2):245-253.
48. Wang K, Cui D, Gao L. Traumatic brain injury: a review of characteristics, molecular basis, and management. *Fron Biosc* 2016; 21:890-899.
49. Wauters L, Marquardt TP. Disorders of emotional communication in traumatic brain injury. *Semin Speech Lang* 2019; 40(1):13-16.
50. Baumann CR. Sleep and traumatic brain injury. *Sleep Med Clin* 2016; 11(1):19-23.
51. Dewan MC, Mummareddy N, Wellon SJC, Bonfield CM. Epidemiology of global pediatric traumatic brain injury: Qualitative review. *World Neurosurg* 2016; 91:497-509.
52. Au AK, Clark RSB. Pediatric brain injury: prognostic insights and outlooks. *Curr Opin Neurol* 2017; 30(6):565-572.
53. Κουτσελίνης ΑΣ. Ιατροδικαστική. Ε' Έκδοση Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου ΑΕ, Αθήνα 2002.
54. Koenig MA, Kaplan PW. Brain death. *Handb Clin Neurol*. 2019;161:89-102.

55. Ganapathy K. Brain death revisited. *Neurol India* 2018; 66(2):308-315.
56. Rabinstein AA. Coma and Brain Death. *Continuum (Minneapolis)* 2018; 24(6): 1708-1731.
57. Milliken A, Uveges M. CE: Brain Death: History, Updates, and Implications for Nurses. *Am J Nurs* 2020; 120(3):32-38.
58. Saran J, Padubidri JR. Brain stem death - an overview. *Med Leg J* 2019; 87(1): 18-20.
59. Wahlster S, Wijedicks EF, Patel PV, Greer DM, Hemphill JC 3rd, Carone M, Mateen FJ. Brain death declaration: Practices and perceptions worldwide. *Neurology* 2015; 84(18):1870-9.
60. Zetterberg H, Smith DH, Blennow K. Biomarkers of mild traumatic brain injury in cerebrospinal fluid and blood. *Nat Rev Neurol* 2013; 9(4):201–210.
61. Sharp DJ, Scott G, Leech R. Network dysfunction after traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol* 2014; 10(3):156–166.
62. Shetty AK, Mishra V, Kodali M, Hattiangady B Blood brain barrier dysfunction and delayed neurological deficits in mild traumatic brain injury induced by blast shock waves. *Front Cell Neurosci* 2014; 8:232.
63. Cheng G, Kong RH, Zhang LM, Zhang JN. Mitochondria in traumatic brain injury and mitochondrial-targeted multipotential therapeutic strategies. *Br J Pharmacol* 2012; 167(4):699–719.
64. Murray AJ, Tucker SJ, Shewan DA. cAMP-dependent axon guidance is distinctly regulated by Epac and protein kinase A. *J Neurosci: Off J Soc Neurosci* 2009; 29(49):15434–15443.
65. Wolf JA, Stys PK, Lusardi T, Meaney D, Smith DH. Traumatic axonal injury induces calcium influx modulated by tetrodotoxin-sensitive sodium channels. *J Neurosci: Off J Soc Neurosci* 2001; 21(6):1923–1930
66. Shultz SR, Bao F, Omana V, Chiu C, Brown A, Cain DP. Repeated mild lateral fluid percussion brain injury in the rat causes cumulative long-term behavioral impairments, neuroinflammation, and cortical loss in an animal model of repeated concussion. *J Neurotrauma* 2012; 29(2):281–294.

67. Perlson E, Maday S, Fu MM, Moughamian AJ, Holzbaur EL Retrograde axonal transport: pathways to cell death? *Trends Neurosci* 2010; 33(7):335–344.
68. Shlosberg D, Benifla M, Kaufer D, Friedman A. Blood-brain barrier breakdown as a therapeutic target in traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol* 2010; 6(7):393–403.
69. Sauerbeck A, Gao J, Readnower R, Liu M, Pauly JR, Bing G, Sullivan PG. Pioglitazone attenuates mitochondrial dysfunction, cognitive impairment, cortical tissue loss, and inflammation following traumatic brain injury. *Exp Neurol* 2011; 227(1):128–135.
70. Willmann R, Pun S, Stallmach L, Sadasivam G, Santos AF, Caroni P, Fuhrer C. Cholesterol and lipid microdomains stabilize the postsynapse at the neuromuscular junction. *The EMBO J* 2006; 25(17):4050–4060
71. DeKosky ST, Blennow K, Ikonomic MD, Gandy S. Acute and chronic traumatic encephalopathies: pathogenesis and biomarkers. *Nat Rev Neurol* 2013; 9(4):192–200.
72. Robba C, Bonatti G, Pelosi P, Citerio G. Extracranial complications after traumatic brain injury: targeting the brain and the body. *Curr Opin Crit Care* 2020; 26(2):137-146.
73. Stocchetti N, Zanier ER. Chronic impact of traumatic brain injury on outcome and quality of life: a narrative review. *Crit Care* 2016; 20(1):148.
74. ATLS: Advanced Trauma Life Support Course - Chapter 6: Head Trauma 1989; 147.
75. DeKosky ST, Ikonomic MD, Gandy S Traumatic brain injury-Football, warfare, and long-term effects. *N Engl J Med* 2010; 363:1293-1296.
76. Masel BE, DeWitt DS. Traumatic brain injury: a disease process, not an event. *J Neurotrauma* 2010; 27:1529-1540.
77. Dash PK, Zhao J, Hergenroeder G, and Moore Antony. Biomarkers for the diagnosis, and evaluation of treatment efficacy for traumatic brain injury. *The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2010; 7:100-114.
78. Kovesdi E, Lucki J, Bukovics P, Farkas O, Pal J, Czeiter E, et al. Update on protein biomarkers in traumatic brain injury with emphasis on clinical use in adults and pediatrics. *Acta Neurochir* 2010; 152:1-17.



79. Li J, Li XY, Fenf DF, and Pan DC. Biomarkers associated with diffuse traumatic axonal injury: exploring pathogenesis, early diagnosis, and prognosis. *Trauma* 2010; 69:11016-1018.
80. Kawata K, Liu CY, Merkel SF, Ramirez SH, Tierney RT, Langford D. Blood biomarkers for brain injury: What are we measuring? *Neurosciences and Biobehavioral Reviews* 2016; 68:460-473.
81. Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 1965; 19:739-744.
82. Schafer BW, Heizmann CW. The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins; functions and pathology. *Trends Biochem Sci* 1996; 21:134-140.
83. Donaldson C, Barber KR, Kay CM, Shaw GS, Human S100b protein: formation of a tetramer from synthetic calcium-binding site peptides. *Protein Sci* 1995; 4:765-72.
84. Donato R, Functional roles of S100 proteins, calcium-binding proteins of the EF-hand type. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1450:191-231.
85. Donato R. S100 proteins. *Cell Calcium* 1986; 7:123-145.
86. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull* 1995; 37:417-429.
87. Michetti F, Gazzolo D. S100B protein in biological fluids: A tool for perinatal medicine. *Clinical Chemistry* 2002;48(12):2097-2014.
88. Scafer B, Wicki R, Engelkamp D, Mattei M-G, HeizmannC. Isolation YAC clone covering a cluster of nine S100 genes on human chromosome 1q21: Rationale for a new nomenclature of thw S100 calcium-binding protein family. *Genomics* 1995; 25:638-643.
89. Beaudoux J, Dequen L, Foglietti M. Pathophysiologic aspects of S-100 beta protein: a new biological marker of brain pathology. *Ann Biol Clin* 1999; 57:261-272.
90. Marshak DR. S100-beta as a neurotrophic factor. *Prog Brain Res* 1990; 86:169-181.
91. Wilder PT, Rustandi RR, Drohat AC, Weber DJ. S-100b inhibits the protein kinase C-dependent phosphorylation of a peptide derived from p53 in a Ca dependent manner. *Protein Sci* 1998; 7:794-798.

92. Baudier J, Glasser N, Gerard D. Ions binding to S100 proteins. Calcium and zinc binding properties of bovine brain S100-alpha, S100a (alpha beta) and S100 b (beta beta) protein; Zn regulates Ca binding on S100b protein. *J Biol Chem* 1986; 25(261):8192-203.
93. Klun B. Spinal fluid and blood serum enzyme activity in brain injuries. *J Neurosurg* 1974; 41:224-228.
94. Jackson RG, Saroma GS, Radcliffe J, Clark GH, Price CP. The early fall in levels of S-100 beta in traumatic brain injury. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38:1165-1167.
95. Wiesmann M, Missler U, Gottmann D, Gehring S. Plasma S-100b protein concentration in healthy adults is age- and sex-independent. *Clinical Chem* 1998; 44:1056-1058.
96. Ingebriten T, Rommer B, Trumpy JN. Management of minor head injury. The value of early computed tomography and serum protein S-100 measurements. *J Clin Neurosci* 1997; 4:29-33.
97. Hermann M, Curio N, Jost S, Wunderlich MT, Synowich H, Wallesch CW. Protein S100B and neuron specific enolase an early neurobiochemical markers of the severity of traumatic brain injury. *Restor Neurol Neurosci*. 1999; 14:109-114.
98. Kimelberg HK. Function of mature mammalian astrocytes: a current view. *Neurotherapeutics* 2010; 16:79-106.
99. Freeman MR. Specification and morphogenesis of astrocytes. *Science* 2010; 330(6005):774-778.
100. Reeves SA, Helman LJ, Allison A, Israel MA, Molecular cloning and primary structure of human glial fibrillary acidic protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 5178-5182.
101. Rakic P. Evolution of the neocortex: Perspective from developmental biology. *Nature Reviews Neuroscience* 2009; 10(10):724-735.
102. Ingebriten T, Rommer B. Biochemical serum markers of traumatic brain injury. *J Trauma* 2002; 52:798-808.
103. Eng l, Vanderhaegen J, Bignami A, Gersti B. An acidic protein isolated from fibrous astrocytes. *Brain Res* 1971; 28:351-354.

104. Brenner M. Structure and transcriptional regulation of the GFAP gene. *Brain Pathol* 1994; 4(3):245-257.
105. Potokar M, Morita M, Wiche G, Jorgacevski J. The Diversity of intermediate filaments in astrocytes. *Cells* 2020; 9(7):1604.
106. Rosengren L, Wikkelsø C, Hagberg L. A sensitive ELISA for glial fibrillary acidic protein: application in CSF of adults. *J Neurosci Methods* 1994; 51:197-204.
107. Missler U, Wiesmann M, Wittmann G, Magerkurth O, Hagenstrom H. Measurement of glial fibrillary acidic protein in human blood: analytical method and preliminary results. *Clin Chem* 1999; 45:138-141.
108. Honda M, Tsuruta R, Kaneko T, Kasaoka S, Yagi T, Todani M, et al. Serum glial fibrillary acidic protein is a highly specific biomarker for traumatic brain injury in human compared with S-100B and neuron-specific enolase. *J Trauma* 2010; 69:104-9.
109. Nylen K, Ost M, Csajbok LZ, Nilsson I, Blennow K, Nellgard B, et al. Increased serum GFAP in patients with severe traumatic brain injury is related to outcome. *J Neurol Sci* 2006; 240:85-91.
110. Lei J, Gao G, Feng J, Jin Y, Wang C, Mao Q and Jiang J. Glial fibrillary acidic protein as a biomarker in severe traumatic brain injury patients: a prospective cohort study. *Critical Care* 2015; 19:362.
111. Reinhard C, Hebert SS, De Strooper B. The amyloid-beta precursor protein: integrating structure with biological function. *EMBO J* 2005; 24(23):3996-4006.
112. Crawford F, Hardy J, Mullan M, Goate A, Hughes D, Fidani L, Roques P, Rossor M. Sequencing of exons 16 and 17 of the beta -amyloid precursor protein in 14 families with early onset Alzheimer's disease to reveal mutations in the beta-amyloid sequence. *Neurosci Lett* 1991; 133(1): 1-2.
113. Nguyen KV. The human beta-amyloid precursor protein: biomolecular and epigenetic aspects. *Biomol Concepts* 2015; 6(1):11-32.
114. Zheng H, Edward H. Biology and pathophysiology of the amyloid precursor protein. *Molecular Neurodegeneration* 2011; 6 (1): 27.

115. Buoso E, Lanni C, Schettini G, Govoni S, Racchi M. beta-amyloid precursor protein metabolism: focus on the functions and degradation of its intracellular domain. *Pharmacol Res* 2010; 62(4): 308-317.
116. Wilquet V, De Strooper B. Amyloid-beta precursor protein in neurodegeneration. *Curr Opin Neurobiol* 2004; 14(5):582-588.
117. Nathalie P, Jean-Noel O. Processing of amyloid precursor protein and amyloid peptide neurotoxicity. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5(2):92-99.
118. Wasco W, Bupp K, Magendantz M, Gusella, JF, Tanzi, R. E, Solomon F. Identification of a mouse brain cDNA that encodes a protein related to the Alzheimer disease-associated amyloid beta protein precursor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 10758-10762.
119. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiological Reviews* 2001; 81(2):741-766.
120. Murpy M. and LeVine H. Alzheimer's disease and the  $\beta$ -amyloid peptide. *J Alzheimers Dis*, 2010; 19(1):311-323.
121. Bekris, LM. Genetics of Alzheimer disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 2010; 23(4):213-227.
122. Peskind Er. Neurobiology of Alzheimer s disease. *J Clin Psychiatry* 1996; 57:5-8.
123. Hull M, Flebich BL, Lieb K. Interleukin-6 associated inflammatory processes in Alzheimer disease: new therapeutic option. *Neurobiol Aging* 1996; 17:795-800.
124. Huang HC, Jiang ZF. Amyloid-beta protein precursor family members: a review from homology to biological function. *J Alzheimer's Disease* 2011 ; 26(4) :607-626.
125. Marsh, SE. The adaptive immune system restrains Alzheimer's disease pathogenesis by modulating microglial function. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2016; 113(9): E1316-E1325.
126. Blasko I, Marx F, Steiner E, et al. TNFalpha plus IFNgamma induce the production of Alzheimer beta-amyloid peptides and decrease of APPS. *FASEB J* 1999; 13:63-8.
127. Lieb K, Fiebich BL, Schaller H, et al. Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha induce expression of alpha-antichymotrypsin in human astrocytoma cells by activation of nuclear factor-Kappa B. *J Neurochem* 1996; 67:2039-44.

128. Müller UC and Zheng H. Physiological functions of APP family proteins. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2012; 2(2):006288.
129. Anderson I, Adinolfi C, Doctrow S. Oxidative signaling and inflammatory pathways in Alzheimer s disease. *Biochem Soc Symp* 2001; 67:141-149.
130. Dawkins E, Small DH. Insights into the physiological function of the beta-amyloid precursor protein beyond Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2014 ; 129(5) : 756-769.
131. Gralle M, Ferreira ST. Structure and functions of the human amyloid precursor protein : the whole is more than the sum of its parts. *Prog Neurobiol* 2007 ; 82(1) :11-32.
132. Nicolas M, Hassan BA. Amyloid precursor protein and neural development. *Development* 2014 ; 141(13) :2543-2548.130.
133. Perry G, Nunomura A. Apoptosis and Alzheimer s disease. *Science* 1998; 282:1268.
134. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao XB, Foye PE, Danielson PE, Fukuhara C, Battenberg ELF, Gautvik VT, Bartlett FS, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 322-327.
135. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, et al. Orexins and orexin receptors: a family of 128 hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573-585.
136. Soya S, Sakurai T. Evolution of orexin neuropeptide system: structure and function. *Front Neurosci* 2020; 14:691.
137. Sakurai T, Moriguchi T, Furuya K, Kajiwara N, Nakamura T, Yanagisawa M, and Goto K Structure and function of human prepro-orexin gene. *J Biol Chem* 1999; 274: 17771-17776.
138. Kastin AJ and Akerstrom V. Orexin A but not orexin B rapidly enters brain from blood by simple diffusion. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 219-223.
139. Smart D, Jerman JC, Brough SJ, Rushton SL, Murdock PR, Jewitt F, Elshourbagy NA, Ellis CE, Middlemiss DN, and Brown F. Characterization of recombinant human orexin receptor pharmacology in a Chinese hamster ovary cell-line using FLIPR. *Br J Pharmacol* 1999; 128:1-3.

140. Kane JK, Tanaka H, Parker SL, Yanagisawa M, and Li MD. Sensitivity of orexin-A binding to phospholipase C inhibitors, neuropeptide Y and secretin. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 272: 959-965.
141. Lund PE, Shariatmadari R, Ustare A, Detheux M, Parmentier M, Kukkonen JP, and Åkerman KEO. The orexin OX1 receptor activates a novel Ca<sup>2+</sup> influx pathway necessary for coupling to phospholipase C. *J Biol Chem* 2000; 275: 30806-30812.
142. Holmqvist T, Åkerman KEO and Kukkonen JP. High specificity of human orexin receptors for orexins over neuropeptide Y and other neuropeptides. *Neurosci Lett* 2001;305: 177-180.
143. Ammoun S, Holmqvist T, Shariatmadari R, Oonk HB, Detheux M, Parmentier M, Åkerman KEO, and Kukkonen JP. Distinct recognition of OX1 and OX2 receptors by orexin peptides. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305: 507-514.
144. Larsson KP, Peltonen HM, Bart G, Louhivuori LM, Penttonen A, Antikainen M, Kukkonen JP, and Åkerman KEO. Orexin-A-induced Ca<sup>2+</sup> entry: evidence for involvement of TRPC channels and protein kinase C regulation. *J Biol Chem* 2005; 280: 1771-1781.
145. De Lecea J and Sutcliffe G. The hypocretins/orexins: novel hypothalamic neuropeptides involved in different physiological systems. *Cellular and Molecular Life Science* 1999; 56:473- 480.
146. Date Y, Mondal MS, Matsukura S. Distribution of orexin/hypocretin in the rat median eminence and pituitary. *Brain Res* 2000; 76:1-6.
147. Stricker-Krongrad A and Beck B. Modulation of hypothalamic hypocretin/orexin mRNA expression by glucocorticoids. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 296:129-133).
148. Boss C, Roch C. Recent trends in orexin research--2010 to 2015. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2016; 25(15):2875–85.
149. Lopez M, Seoane L, Garcia MC, Lago F, Casanueva FF, Señaris R, and Dieguez C. Leptin regulation of prepro-orexin and orexin receptor mRNA levels in the hypothalamus. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 269:41-45.

150. Lopez M, Seoane L, Señaris RM, and Dieguez C. Prepro-orexin mRNA levels in the rat hypothalamus and orexin receptor mRNA levels in the rat hypothalamus and adrenal gland are not influenced by the thyroid status. *Neurosci Lett* 2001; 300:171-175.
151. Kastin AJ and Akerstrom V. Orexin A but not orexin B rapidly enters brain from blood by simple diffusion. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 219-223.
152. Van den Pol AN, Gao XB, Obrietan K, Kilduff TS and Belousov AB. Presynaptic and postsynaptic actions and modulation of neuroendocrine neurons by a new hypothalamic peptide, hypocretin/orexin. *J Neurosci* 1998; 18:7962-7971.
153. Chen CT, Dun SL, Kwok EH, Dun NJ, and Chang JK. Orexin A-like immunoreactivity in the rat brain. *Neurosci Lett* 1999; 260:161-164.
154. Date Y, Mondal MS, Matsukura S. Distribution of orexin/hypocretin in the rat median eminence and pituitary. *Brain Res* 2000; 76:1-6.
155. Cutler DJ, Morris R, Sheridhar V, Wattam TA, Holmes S, Patel S, Arch JR, Wilson S, Buckingham RE, Evans ML, et al. Differential distribution of orexin-A and orexin-B immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. *Peptides* 1999; 20:1455-1470.
156. Date Y, Ueta Y, Yamashita H, Yamaguchi H, Matsukura S, Kangawa K, Sakurai T, Yanagisawa M, and Nakazato M. Orexins, orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:748-753.
157. Nambu T, Sakurai T, Mizukami K, Hosoya Y, Yanagisawa M, and Goto K. Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Res* 1999; 827: 243-260.
158. Funahashi H, Hori T, Shimoda Y, Mizushima H, Ryushi T, Katoh S, and Shioda S. Morphological evidence for neural interactions between leptin and orexin in the hypothalamus. *Regul Pept* 2000; 92:31-35.
159. Cai XJ, Evans ML, Lister CA, Leslie RA, Arch JRS, Wilson S, and Williams G. Hypoglycemia activates orexin neurons and selectively increases hypothalamic orexin-B levels: responses inhibited by feeding and possibly mediated by the nucleus of the solitary tract. *Diabetes* 2001; 50:105-112.

160. Kanenishi K, Ueno M, Momose S, Kuwabara H, Tanaka H, Sato C, Kobayashi T, Hino O, Sakamoto H, and Hata T. Prepro-orexin mRNA expression in the rat brain is increased during pregnancy. *Neurosci Lett* 2004; 3(68):73-77.
161. Trivedi P, Yu H, Mac Neil DJ, Van der Ploeg LH, and Guan XM. Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain. *FEBS Lett* 1998; 438: 71-75.
162. Lu XY, Bagnol D, Burke S, Akil H, and Watson SJ. Differential distribution and regulation of OX1 and OX2 orexin/hypocretin receptor messenger RNA in the brain upon fasting. *Horm Behav* 2000; 37:335-344.
163. Marcus JN, Aschkenasi CJ, Lee CE, Chemelli RM, Saper CB, Yanagisawa M, and Elmquist JK. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. *J Comp Neurol* 2001; 435:6-25.
164. Blanco M, Garcia-Caballero T, Fraga M, Gallego R, Cuevas J, Forteza J, Beiras A, and Dieguez C. Cellular localization of orexin receptors in human adrenal gland, adrenocortical adenomas and pheochromocytomas. *Regul Pept* 2002; 104:161-165.
165. Haynes, AC, Jackson B, Overend P, Buckingham RE, Wilson S, Tadayyon M, and Arch JR. Effects of single and chronic intracerebroventricular administration of the orexins on feeding in the rat. *Peptides* 1999; 20:1099-1105.
166. Rodgers, RJ, Halford JC, Nunes de Souza RL, Canto de Souza AL, Piper DC, Arch JR, Upton N, Porter RA, Johns A, and Blundell JE. SB-334867, a selective orexin-1 receptor antagonist, enhances behavioural satiety and blocks the hyperphagic effect of orexin-A in rats. *Eur J Neurosci* 2001; 13:1444-145.
167. Ammoun S, Holmqvist T, Shariatmadari R, Oonk HB, Detheux M, Parmentier M, Åkerman KEO, and Kukkonen JP. Distinct recognition of OX1 and OX2 receptors by orexin peptides. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305:507-514.
168. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000; 27:469-474.
169. Espana RA, Baldo BA, Kelley AE, and Berridge CW. Wake-promoting and sleep suppressing actions of hypocretin (orexin): basal forebrain sites of action. *Neuroscience* 2001; 106:699-715.



170. Huang, ZL, Qu WM, Li WD, Mochizuki T, Eguchi N, Watanabe T, Urade Y, and Hayaishi O. Arousal effect of orexin A depends on activation of the histaminergic system. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:9965-9970.
171. Piper, DC, Upton N, Smith MI, and Hunter AJ. The novel brain neuropeptide, orexin-A, modulates the sleep-wake cycle of rats. *Eur J Neurosci* 2000; 12:726-730.
172. Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, Qiu X, de Jong PJ, Nishino S and Mignot E. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999; 98:365–376.
173. Hungs M, Fan J, Lin L, Lin X, Maki RA and Mignot E. Identification and functional analysis of mutations in the hypocretin (orexin) genes of narcoleptic canines. *Genome Res* 2001; 11:531–539.
174. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ & Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000; 355: 39–40.
175. Ida, T, Nakahara K, Murakami T, Hanada R, Nakazato M, and Murakami N. Possible involvement of orexin in the stress reaction in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 270: 318-323.
176. Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D, Han F, Gay S, Kallweit U, et al. Narcolepsy -clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol* 2019; 15(9):519-539.
177. Adamantidis AR, Schmidt MH, Carter ME, Burdakov D, Peyron C, Scammell TE. A circuit perspective on narcolepsy. *Sleep* 2020; 43(5):296.
178. Chieffi S, Caretonuto M, Monda V, Valenzano A, Villano I, Precenzano F, et al. Orexin system: the key for a healthy life. *Front Physiol* 2017; 18:357.
179. Smith LGF, Milliron E, Ho ML, Hu HH, Rusin J, Leonard J, et al. Advancing neuroimaging in traumatic brain injury: an overview. *Neurosurg Focus* 2019; 47(6):1-9.
180. Celli P, Fruin A, Cervoni L. Severe head trauma: review of factors influencing the prognosis. *Minerva Chir* 1997; 52:1467-1480.
181. Perrone P, Porazzi D, Ricotta E, Secchi P, Rovetta P. Brain contusion in minor cranial traumas. *Ital J Neurol Sci* 1985; 6(1):43-45.

182. Douglas DB, Ro T, Toffoli T, Krawchuk B, Muldermans J, Gullo J, et al. Neuroimaging of traumatic brain injury. *Med Sci* 2019; 7(2):1-19.
183. Clement MO. Imaging of brain trauma. *Radiol Clin North Am* 2019; 57(4):733-744.
184. Amyot F, Kenney K, Moore C, Haber M, Turtzo LC, Shenouda C, et al. Imaging of cerebrovascular function in chronic traumatic brain. *J Neurotrauma* 2018; 35(10): 1116-1123.
185. Vieira RC, Paiva WS, de Oliveira D, Teixeira MJ, Andrade AF, de Sousa RM. Diffuse axonal injury: epidemiology, outcome, and associated risk factors. *Front Neurol* 2016; 7:178.
186. Strich SJ Diffuse degeneration of the cerebral white matter in severe dementia following head injury, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1956; 19:163-85.
187. Strich SJ. Lesions in the cerebral hemispheres after blunt head injury. *J Clin Pathol Suppl* 1970; 4:166-171.
188. Oppenheimer DR. Microscopic lesions in the brain following head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1968; 31(4):299-306.
189. Adams JH, Doyle D, Ford I, Gennarelli TA, Graham DI, McLellan DR. Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis, and grading. *Histopathology* 1989; 15(1):49-59.
190. Packard RC. Posttraumatic headache: permanency and relationship to legal settlement. *Headache* 1992; 32(10):496-500.
191. Pearl GS. Traumatic neuropathology. *Clin Lab Med* 1998; 18(1):39-64.
192. Gennarelli TA. Mechanisms of brain injury. *J Emerg Med* 1993; 11 Suppl 5-11.
193. Adams JH, Graham DI, Gennarelli TA, Maxwell WL. Diffuse axonal injury in non-missile head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54(6):481-483.
194. Graham DI, Adams JH, Nicoll JA, Gennarelli TA. The nature, distribution and causes of traumatic brain injury. *Brain Pathol* 1995; 5(4):397-406.
195. Andressen TM, Jacobs B, Vos PE. Clinical characteristics and pathophysiological mechanisms of focal and diffuse traumatic brain injury. *J Cell Mol Med* 2010; 14(10):2381-2392.

196. Jing S, Ju Y, He Y, He M, Mao B. Clinical features of diffuse axonal injury. *Chin J Traumatol* 2001; 4(4):204-207.
197. Sue E, Bell M. Diffuse axonal injury. In Lakowitz D, Grant G, editors. *Translational Research in Traumatic Brain Injury*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor and Francis Group, Chapter 3; 2016.
198. Davceva N, Basheska N, Balazic J. Diffuse axonal injury -A distinct clinicopathological entity in closed head injuries. *Am J Forensic Med Pathol* 2015; 36(3):127-133.
199. Rungruangsak K, Poriswanish N. Pathology of fatal diffuse brain injury in severe non-penetrating head trauma. *J Forensic Leg Med* 2021; 82:10226.
200. Ma J, Zhung K and Chen G. Progree of research on diffuse axonal injury after traumatic brain injury. *Neural Plat* 2016; 1-7.
201. Bruggeman GF, Haitisma IK, Dirven CM, Volovixi V. Traumatic axonal injury (TAI): definitions, pathopsysiology and imaging – a narrative review. *Acta Neurochir* 2021; 163:31-44.
202. Ayling LJ, Briddon SJ, Halls ML, Hammond GR, Vaca L, Pacheco J, et al. Adenylcyclase AC8 directly controls in neuroenvironment by recruiting the actin cytoskeleton in a cholesterol-rich milieu. *J Cell Sci* 2012; 125:869-886.
203. Shlosberg D, Benifla M, Kaufer D, Friedman A. Bloo-brain barrier breakdown as a therapeutic target in traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol* 2010; 6(7):393-403.
204. Sharp DJ, Scott G, Leech R. Network dysfunction after traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol* 2014; 10(3):156-166.
205. Kumar A, Loane DJ. Neuroinflammation after traumatic brain injury: opportunities for therapeutic intervention. *Brain Behav Immun* 2012; 26(8):1191-1201.
206. Rishal I and Fainzilber M. Axon-soma communication in neuronal injury. *Nat Rev Neurosci* 2014; 15:32-42.
207. Gao X, Deng P, Xu ZC, Chen J. Moderate traumatic brain injury causes acute dendritic and synaptic degeneration in the hippocampal dentate gyrus. *PLoS ONE* 2011; 6: e24566.

208. Conforti L, Gilley J, Coleman MP. Wallerian degeneration an emerging axon death pathway linking injury and disease. *Nat Rev Neurosci* 2014; 15:394-409.
209. Siedler DG, Chuah MI, Kirkcaldie MT, Vickers JC, King AE. Diffuse axonal injury in brain trauma: insights from alterations in neurofilaments. *Front Cell Neurosci* 2014; 8:429.
210. Tang-Schomer MD, Patel R, Baas PW, Smith DH. Mechanical breaking of microtubules in axons during dynamic stretch injury underlies delayed elasticity, microtubule disassembly, and axon degeneration. *FASEB J* 2010; 24(5):1401-1410.
211. Perry VH, Tsao JW, Fearn S & Brown MC. Radiation-induced reductions in macrophage recruitment have only slight effects on myelin degeneration in sectioned peripheral nerves of mice. *Eur J Neurosci* 1995; 7:271–280.
212. Staal JA, Dickson TC, Gasperini R, Liu Y, Foa L, Vickers JC. Initial calcium release from intracellular stores followed by calcium dysregulation is linked to secondary axotomy following transient axonal stretch injury. *J Neurochem* 2010; 112(5):1147-1155.
213. Wolf JA, Stys PK, Lusardi T, Meaney D, Smith DH. Traumatic axonal injury induces calcium influx modulated by tetrodotoxin-sensitive sodium channels. *J Neurosci* 2001; 21(6):1923-1930.
214. Farkas O, Lifshitz J, Povlishock JT. Mechanoporation induced by diffuse traumatic brain injury: an irreversible or reversible response to injury. *J Neurosci* 2006; 26(12):3130-3147.
215. Posmantur R, Kampfl A, Siman R, Liu J, Zhao X, Clifton GL, Hayes RL. A calpain inhibitor attenuates cortical cytoskeletal protein loss after experimental traumatic brain injury in the rat. *Neuroscience* 1997; 77:875-888.
216. Halestrap AP. What is the mitochondrial permeability transition pore? *J Mol Cell Cardiol* 2009; 40:821-831.
217. Mazzeo AT, Beat A, Singh A, Bullock MR. The role of mitochondrial transition pore and its modulation in traumatic brain injury and delayed neurodegeneration after TBI. *Exp Neurol* 2009; 218(2):363-370.
218. Barrientos SA, Martinez NW, You S, Jara JS, Zamorano S, Hetz C, et al. Axonal degeneration is mediated by the mitochondrial permeability transition pore. *J Neurosci* 2011; 31:966-978.

219. Stoll G & Müller HW. Nerve injury, axonal degeneration, and neural regeneration: basic insights. *Brain Pathol* 1999; 9:313–325.
220. Hoffman PN, Lasek RJ, Griffin JW and Price DL. Slowing of the axonal transport of neurofilament proteins during development. *J Neurosci* 1998; 3:1694-1700.
221. William D. Snider, Jeffrey L. Elliott, Qiao Yan, Axotomy-induced neuronal death during development, November 1992, *Journal of Neurobiology*; Volume 23, Issue 9 p. 1231-1246.
222. Hortobagyi T, Wise S, Hunt N, Cary N, Djurovic V, Fegan-Eari A, et al. Traumatic axonal damage in the brain can be detected using =APP immunohistochemistry within 35 min after head injury to human adults. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2007; 13:226-237.
223. Geddes JF, Vowles GH, Beer TW and Ellison DW. The diagnosis of diffuse axonal injury: implications for forensic practice. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 1997; 23:339-347.
224. Matis G, Birbilis T. The Glasgow Coma Scale – a brief review. Past, present, future. *Acta Neurol Bel* 2008; 108(3):75-89.
225. Mattei TA, Teasdale GM. The story of the development and adoption of the Glasgow Coma Scale. Part I. The early years. *World Neurosurg* 2020; 134:311-322.
226. Dewan MC, Mummareddy N, Wellons JC 3<sup>rd</sup>, Bonfield CM. Epidemiology of global pediatric traumatic brain injury: qualitative review. *World Neurosurgery* 2016; 91:497-509.
227. Araki T, Yokota H, Morita A. Pediatric traumatic brain injury: characteristic features, diagnosis, and management. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2017; 57(2):82-93.
228. Couller IC, Forsyth RJ. Pediatric traumatic brain injury. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31(6):769-774.
229. Hussain E. Traumatic brain injury in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Ann* 2018; 47(7): e274-e279.
230. Klein S. Traumatic brain injury in children. *J Binocul Vis Ocul Motil* 2020; 70(4):115.

231. Hill CS, Coleman MP, Menon DK. Traumatic axonal injury: mechanisms and translational opportunities. *Trends Neurosci* 2016; 39(5):311-324.
232. Wallesch CW, Curio N, Kutz S, Jost S, Bartels C, Synowitz H. Outcome after mild-to-moderate blunt head injury. *Brain Inj* 2001; 15(5):401-412.
233. Odinak MM, Zhivolopou SA, Panomarev VV, Rashidov N, Samartsev IN. Recovery of consciousness as manifestation of neuroplasticity. *Zh Vopr Neirikhir Im N N Burdenko* 2014; 78(1):33-41.
234. Palmieri M, Frati A, Santoro A, Frati P, Fineschi V, Pesce A. Diffuse axonal injury: clinical prognostic factors, molecular experimental models and the impact of the trauma related oxidative stress. An extensive review concerning milestones and advances. *Int J Mol Sci* 2021; 22(19):10865.
235. Chelly H, C Haari A, Daoud E, Dammak M, Mdhioub F, Mnif J, et al. Diffuse axonal injury in patients with head injuries: an epidemiologic and prognosis study in 124 cases. *J Trauma* 2011; 71(4):836-846.
236. Javeed F, Rehman L, Afzal A, Abbas A. Outcome of diffuse axonal injury in moderate and severe traumatic brain injury. *Sur Neurol Int* 2021; 12:384.
237. Choe C. The pathophysiology of concussion. *Curr pain Headache Rep* 2016; 20(6):42.
238. Humble SS, Wilson LD, Wang L, Long DA, Smith MA, Siktberg JC, et al. Prognosis of diffuse axonal injury with traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2018; 85(1):155-159.
239. Zheng X, Chen M, Li J, Cao F. Prognosis in prolonged coma patients with diffuse axonal injury assessed by somatosensory evoked potentials. *Neural Resen Res* 2013; 8(10):948-954.
240. Ramos Vara JA. Principles and methods of immunohistochemistry. *Methods Mol Biol* 2011; 691:83-96.
241. Taylor CR, Levenson RM. Quantification of immunohistochemistry-issues concerning methods, utility and semiquantitative assessment. *Histopathology* 2006; 49:411-424.

242. Vosse BA, Seelentag W, Bachmann A, Bosman FT, Yan P. Background staining of visualization systems immunohistochemistry: comparison of the Avidin-Biotin-Complex system and the EnVision + system. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2007; 15(1):103-107.
243. Kerr HA. Closed head injury. *Clin Sports Med* 2013; 32(2):273-287.
244. Kline AE, Leary JB, Radabaugh HL, Cheng JP, Bondi CO. Combination therapies for neurobehavioral and cognitive recovery after experimental traumatic brain injury: is more better? *Prog Neurobiol* 2016; 142:45-67.
245. Gardner RC, Yaffe K. Epidemiology of mild traumatic brain injury and neurodegenerative disease. *Mol Cell Neurosci* 2015; 66:75-80.
246. Siedler DG, Chuah MI, Kirkcaldie MTK, Vickers JC and King AE. Diffuse axonal injury in brain trauma: insights from alterations in neurofilaments. *Front Cell Neurosci* 2014; 8:429-436.
247. Li XY, Feng DF. Diffuse axonal injury: Novel insights into detection and treatment. *J Clin Neurosc* 2009; 16:614-619.
248. McKenzie KJ, McLellan DR, Gentleman SM, Maxwell WL, Gennarelli TA, Graham DI. Is  $\beta$ -APP marker of axonal damage in short-surviving head injury? *Acta Neuropathol* 1996; 92:608-613.
249. Hortobagyi T, Wise S, Hunt N, Cary N, Djurovic V, Fegan-Earl A, Shorrock K, Rouse D and Al-Sarraj S. Traumatic axonal damage in the brain can be detected using  $\beta$ -APP immunohistochemistry within 35 min after head injury to human adults. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007; 33:226-237.
250. Ogata M. Early diagnosis of diffuse brain damage resulting from a blunt head injury. *Legal Med* 2007; 9:105-108.
251. Davceva N, Sivevski A, Basheska N. Traumatic axonal injury, a clinical-pathological correlation. *J Forensic & Legal Med* 2017; 48:35-40.
252. Reichard RR, Smith C, and Graham DI. The significance of  $\beta$ -APP immunoreactivity in forensic practice. *Neuropathol & App Neurobio* 2005; 31:304-311.
253. Gentleman SM, Roberts GN, Gennarelli TA, et al. Axonal injury: a universal consequence of fatal closed head injury? *Acta Neuropathol* 1995; 89:537-543.

254. Van den Heuvel C, Blumbergs PC, Finnie JW, Manavis J, Jones NR, Relly PI, Pereira RA. Upregulation of amyloid precursor protein messenger RNA in response to traumatic brain injury: an ovine head impact model. *Exp Neurol* 159:441-450; 1999.
255. Iino M, Nakatome M, Ogura Y, Fujimura H, Kuroki H, Inove H, et al. Real-time PCR quantification of FE65 a beta-amyloid precursor protein-binding protein after traumatic brain injury in rats. *Int J Legal Med* 117:153-159; 2003.
256. Wiseman-Hakes C, Murray B, Moineddin N, Rochon E, Cullen N, Gargaro J and Colantonio A. Evaluating the impact of treatment for sleep/wake disorders on recovery of cognition and communication in adults of chronic TBI. *Brain Inj* 2013; 27:1364-1376.
259. Skopin MD, Kabadi SV, Viechweng SS, Mong JA and Faden AI. Chronic disease in wakefulness and disruption of sleep-wake behavior after experimental traumatic brain injury. *J Neurotrau* 32:289-295; 2015.
260. Zhong YI, Feng Z, Wang L and Wei TQ. Wake-promoting actions of median nerve stimulation in TBI-induced coma: An investigation of orexin-A and orexin receptor 1 in the hypothalamic region. *Mol Med Rep* 12:4441-4447; 2015.
261. Moreno-Baladras E, Garzon M, BodaloC, Reinoso-Suarez F and de Andres I. Sleep-wakefulness effects after microinjections of hypocretin 1 (Orexin-A) in the cholinceptive areas of the cat oral pontine tegumentum. *Eur J Neurosci* 28:331-341; 2018.
262. Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG and Kilduff TS. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 18:9996-10015; 1998.
263. Vittoz NM, Schmeichel B and Berridge CW. Hypocretin/orexin preferentially activate caudomedial ventral tegmental area dopamine neurons. *Eur J Neurosci* 28:1629-1640; 2008.
264. Yeshida K, McCormack S, Espana RA, Crocker A and Scammell TE. Afferents to the orexine neurons in rat brain. *J Comp Neurol* 494(5):845-861; 2006.
265. Yamanaka A, Beuckmann CT, Willie JT, Hara J, Tsuyino N, Mieda M, et al. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron* 38:701-713; 2003.



266. Danielle K, Sandsmar K. Sleep-wake disturbances after traumatic brain injury: Synthesis of human and animal studies. *Sleep* 40(5):1-18; 2017.
267. Christopher JA. Orexin receptor antagonists *Pharm Pat Anal* 1(3):329-346; 2012.
268. Valko PO, Gauritov YV, Yamamoto M, Finn K, Reddy H, Haybaeck J, et al. Damage to histaminergic tuberomammillary and other hypothalamic neurons with traumatic brain injury. *Ann Neurol* 77(1):177-182; 2015.
269. Adhegate E. Orexins: Tissue localization, functions, and its relation to insulin secretion and diabetes mellitus. *Vitamines and Hormones*, volume 89, pp 111-133, 2012.
270. Gotter AI, Winrow CI, Brunner J, et al. The duration of sleep promoting efficacy by dual orexin receptor antagonists is dependent upon receptor occupancy threshold. *BMC Neurosci* 14(1):90-95; 2013.
271. Piper DC, Upton N, Smith MI, Hunter AJ. The novel brain neuropeptide, orexin-A modulates the sleep-wake cycle of rats. *Eur J Neurosci* 12(2):720-730; 2000.
272. Baumann CR, Stocker R, Imhof HG, et al. Hypocretin-1 (orexin-A) deficiency in acute traumatic brain injury: a prospective study. *Neurology* 65:147-149; 2005.
273. Thomasy HE and Opp MR. Hypocretin mediates sleep and wake disturbances in a mouse model of traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 38:802-814; 2019.
274. Baumann CR, Bassatti CI, Valko Po. Loss of hypocretin (orexin) neurons with traumatic brain injury. *Ann Neurol* 66(4):555-559; 2009.
275. Kousi C, Lampri E, Voulgaris S, Vougiouklakis T, Galani V and Mitselou A. Expression of Orexin-A (Hypocretin-A) in the hypothalamus after traumatic brain injury. A postmortem evaluation. *Forensic Science International* 2021, (327).
276. Valko PO, Gavrillov YV, Yamamoto M, Noain D, Reddy H, Haybaeck J, et al. Damage to arousal-promoting brainstem neurons with traumatic brain injury. *Sleep* 2016; 1249-1252.
277. Honda M, Tsuruta R, Kaneko T, Kasaoka S, Yagi T, Todani M, et al. Serum glial fibrillary acidic protein is a highly specific biomarker for traumatic brain injury in humans compared with S-100B and neuron-specific enolase. *J Trauma* 2010; 69:104-109.

278. Lei J, Gao G, Feng J, Jin Y, Wang C, Mao Q, and Jiang J. Glial fibrillary acidic protein as a biomarker in severe traumatic brain injury patients: a prospective cohort study. *Critical Care* 2015; 19:362-373.
279. Eng LF, Ghirnikar RS, Lee YL. Glial fibrillary acidic protein. GFAP-thirty-one years (1969-200). *Neurochem Res* 2000; 25: 1439-1451.
280. Jeong HK, Ji KM, Choi I, Choi DI, Jou L, Joe EH. Astrogliosis is a possible player in preventing delayed neuronal death. *Mol Cells* 2014; 37:345-355.
281. Vos PE, Jacobs B, Andriessen TM, Lamer KJ, Born GF, Beend T, et al. GFAP and S100B are biomarkers of traumatic brain injury. *Neurology* 2010; 75:1786-1793.
282. Kawata K, Liu CY, Merkel SF, Ramirez SH, Tierney RT, Langford D. Blood biomarkers for brain injury: What are we measuring? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2016; 68:460-453.
283. Goyal A, Failla MD, Niyonkuru C, Amin K, Fabio A, Berger RP, and Wagner AK. S100B as a prognostic biomarker in outcome prediction for patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2013; .30:946-957.
284. Sharma S, Singh K, Trigunayaf A, Tiwari DP. Evaluation of S-100 protein as prognostic marker in head injury patients. *World J Surg Res* 2013; 2:82-85.
285. Li J, Li XY, Feng DF, and Pan DC. Biomarkers associated with diffuse axonal injury: exploring pathogenesis, early diagnosis, and prognosis. *J Trauma* 2010; 69: 1610-1618.
286. Chabok SY, Moghadam AD, Saneei Z, Amlashi GF, Leili EK, and Amiri ZM. Neuron-specific enolase and S100B as outcome predictors in diffuse axonal injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72(6):1654-1657.
287. Bohmer AE, Oses JP, Schmidt AP, Peran CS, Krebs CL, Oppitz PP, et al. Neuron-specific enolase, S100B, and glial fibrillary acidic protein levels as outcome predictors in patients with severe traumatic brain injury. *Neurosurgery* 2011; 68(6): 1624-1630.
288. Wu YH, Wang HJ, Wang X. Expression of S100B and GFAP after primary brainstem injury in rat. *Fa Yi Xue Za Zhi* 2015; 31(1):11-14 (Article in Chinese).
289. Aydin I, Algun A, Poyraz MK, Yurmutas O. Diagnostic value of serum glial fibrillary acidic protein and S100B serum levels in emergency medicine patients with traumatic versus nontraumatic intracerebral hemorrhage *Niger J Clin Pract* 2018; 21: 1645-1650.

290. Myer DJ, Gurkoff GG, Lee SM, Hovda DA and Sofroniew MV. Essential protective roles of reactive astrocytes in traumatic brain injury. *Brain* 2006; 129: 2761-2772.
291. DiBatista AP, Buonora JE, Rhind SG, Hutchison HG, Baker AJ, Rizoli SB, et al. Blood biomarkers in moderate-to-severe traumatic brain injury: potential utility of a multi-markers approach in characterizing outcome. *Front Neurol* 2015; 6:110.
292. Di Pietro V, Amorini AM, Lazzarino G, Yakoub KM, D'Urso S, Lazzarino G, Bali A. S100B and glial fibrillary acidic protein as indexes to monitor damage severity in an in vitro model of traumatic brain injury. *Neurochem* 2015; 40(5):991-999.
293. Vos PE, Jacobs B, Andriessen TM, Lamer KJ, Born GF, Beens T, et al. GFAP and S100B are biomarkers of traumatic brain injury. *Neurology* 2010; 75:1786-1793.
294. Dash PK, Zhao J, Hergenroeder G and Moore AN. Biomarkers for diagnosis, prognosis, and evaluation of treatment efficacy for traumatic brain injury. *Neurotherapeutics* 2010; 7:100-114.
295. Geddes JF, Vowles GH, Beer TW and Ellison DW. The diagnosis of diffuse axonal injury: implications for forensic practice. *Neuropathol & Appl Neurobiol* 1997; 23:339-349.
296. Gupta R, Sen N. Traumatic brain injury: a risk factor for neurodegenerative diseases. *Rev Neurosci* 2016; 1:93-100.
297. Grassi DC, da Conceicao DM, de Costa Leite C, Santo Andrade C. Current contribution of diffusion tensor imaging in the evaluation of diffuse axonal injury. *Arq Neuropsiquiatr* 2018; 76(3):189-199.
298. Lagare A, Ramos A, Perez-Nunez A, et al. The role of MR imaging in assessing prognosis after severe and moderate head injury. *Acta Neurochir* 2009; 151:341-356.

