Nejnovější náhledy na teorii vzniku difuzního axonálního poškození mozku

Hirt M.[1], Novák Z.[2]
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně a Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno
[1]Ústav soudního lékařství
[2]Neurochirurgická klinika

Souhrn

Obsahem sdělení je přehled nejnovějších poznatků, týkajících se patofyziologie traumatického axonálního postižení a z toho vyplývajících forenzních a klinických implikací. Oproti mechanistické představě je zdůrazněna dynamická kaskáda biochemických pochodů na subcelulární úrovni, ve svém konečném důsledku vedoucím k axonotmesi. Diskutovány jsou i možnosti zásahu do této kaskády, především pokud se týče toxických látek. V závěru je zdůrazněna nutnost zohlednění těchto poznatků v znalecké činnosti.

Klíčová slova: difuzní axonální poškození – trauma hlavy

Summary

The Most Recent Knowledge on the Theory of Genesis of Diffuse Axonal Injury of the Brain

The paper presents the most recent knowledge related to the patophysiology of traumatic axonal injury and resulting forensic and clinical implications. The mechanistic idea is replaced by the idea of dynamic cascade of biochemical events on subcellular level, finally leading to axonotmesis. Interventions targeted to the cascade are discussed with respect to toxic drugs. Finally a necessity to consider the new knowledge in forensic problems is outlined.

Key words: axonal injury – head trauma

Soud. Lék., 52, 2007, No. 4, p. 57–59

Úvod

Difuzní axonální poškození (DAP) jako diagnostická jednotka je v dlouhodobé historii velmi mladým termínem a ve starších učebnicích není ani uváděno (13). Pod názvem difuzní axonální poranění bylo popsáno poprvé v r. 1956 (12). Bohužel v anglické literatuře používané slovo „injury" (diffuse axonal injury – DAI) lze do češtiny překládat jako „poranění", a jednak i jako „poškození", což může způsobovat problémy. Tato situace vznikla až v poslední době, neboť podle novějších názorů, které berou do úvahy celou škálu možností vzniku tohoto stavu, je vhodnější používat termínu poškození než termínu poranění.

Za vyvolávající moment vzniku DAP byly totiž dlouhodobě považovány výlučně vlivy mechanické, konkrétně střih a přetažení nervových vláken (1). V současné době se dle etiologie vzniku DAP běžně dělí na primární, jako důsledek přímého působení mechanických sil, které působí při deformaci mozkové tkáně, a na sekundární, které sice mají taktéž prvotní příčinu v úrazu, ale jsou v případě DAP spíše výsledkem ischemicko-hypoxických změn.

Patofyziologické aspekty difuzního axonálního poškození

Autoři Buki a Povlishock (2, 3)ve svých sděleních shrnují relevantní poznatky týkající se změn při difuzním axonálním poškození a zdůrazňují, že teze o mechanickém přerušení axonů v průběhu úrazu nebyla v průběhu posledních 2 dekád potvrzena. Současné teorie poukazují na skutečnost, že difuzní axonální poranění (autoři navrhují vhodnější název traumatické axonální poškození – TAI) je procesem dynamickým, vyvolaným tenzními silami v okamžiku úrazu, zahrnující řetěz procesů ústících v konečnou anatomickou dekonexi. Úrazem změněná permeabilita buněčných membrán facilituje influx vápníkových iontů do buňky s následnou aktivací enzymatických systémů, jako jsou cysteinové proteázy, kaspázy a calpain. Právě tyto enzymy hrají

rozhodující roli v patogenetickém řetězci TAI. Následuje proteolytická digesce spektrinu, což je základní složka subaxonolemmálního cytoskeletu. Současně dochází k mitochondriálnímu postižení, uvolnění cytochromu C a následné aktivaci kaspáz. Jak kalpain, tak kaspázy se tak podílejí na degradaci cytoskeletálních proteinů, vedoucí ve svém konečném důsledku k lokálnímu narušení axonu a jeho anatomickému přerušení (3).

Na druhé straně jsou mimo těchto destruktivních pochodů v časném poúrazovém období popisovány určité možnosti regenerace mitochondrií, dendritů a části cytoskeletu (2, 8).

Dynamiku procesu rozvoje traumatického axonálního poškození popisuje sdělení, vycházející z experimentálního modelu (5). Tento model umožnil simulovat prodloužení axonů nervových buněk o 1–6 % jejich délky. S odstupem 24 hodin po tomto experimentálním poranění nebylo možno identifikovat odlišné rysy mezi axony poškozenými a kontrolní skupinou. Avšak již s odstupem 48 hodin bylo možno prokázat stereotypní odpověď postižených axonů v oblasti neurofilament, které odpovídají změnám již dříve popsaným při difuzním axonálním poškození. Za 72 hodin po experimentálním úrazu pak došlo k druhotnému přerušení u 70 % axonů. Je možné i odlišení mezi těžce poškozenými (více než 6 % prodloužení) a mírně poškozenými axony (distenze o 1–3 % délky axonu). Imunoreaktivita při vyšetření pro neurofilamenta je u těžce poškozených axonů méně výrazná.

Anatomická lokalizace traumatických axonálních změn

Dle rozsahu anatomického postižení mozkové tkáně v neuroradiologickém obraze a dle sekčních nálezů rozlišujeme 3 stupně rozsahu axonálního postižení (8).

Stupeň I. – parasagitální oblast frontálně, periventrikulární oblasti temporálně, méně často parietální a okcipitální laloky, capsula externa a interna, mozeček.

Stupeň II. – k rozsahu postižení při stupni I. přistupuje postižení corpus callosum, především zadní části. Pokud je postižena i přední část corpus callosum, je prognóza kritická.

Stupeň III. – k rozsahu postižení II. stupně přistupuje postižení kmene, jako je pedunculus cerebelli, mediální lemniskus, kortikospinální dráha.

Faktory ovlivňující rozsah změn při traumatickém axonálním poškození

Rozsah traumatického axonálního postižení tedy není determinován pouze mechanickými faktory úrazu. Na základě výše uvedených poznatků lze shrnout, že nepochybný je vliv stupně narušení buněčných membrán před vlastním poraněním, například při chronickém abusu toxických látek. Na stupni poškození mozku a možnosti regenerace se podílí i adekvátní funkce mitochondrií, rovněž ohrožená expozicí toxickým látkám, s podílem hypoxie.

Autoři Niess a další (7) sledovali výskyt axonálního poškození u náhodně vybraných pitvaných nemocných v typických predilekčních místech traumatického axonálního poškození při použití imunohistochemického vyšetření na beta amyloid prekurzor protein. Pouze u třetiny nemocných s prokázanými známkami axonálního poškození byla verifikována izolovaná traumatická příčina. Většina pozitivních nálezů byla spojena s lékovou intoxikací, nejčastěji opiáty. Při traumatickém axonálním poškození bylo maximum nálezu zjištěno v oblasti pontu. Axonální poškození nemusí tedy být způsobenou pouze úrazovým mechanismem, autoři dokonce předkládají hypotézu o srovnatelném mechanismu vzniku axonálního postižení a procesů spojených se stárnutím.

Klinická problematika

Traumatické axonální poškození je nejčastější příčinou hlubokého bezvědomí ihned po úrazu. Prognóza je přísně individuální, závisející na rozsahu poškození, ale také na jiných okolnostech, jako je například stav mozkové tkáně před úrazem a možný předchozí toxický vliv na mozkovou tkáň. V nejtěžších případech dosahuje úmrtnost až 90 %. Důsledky DAP se zabývá v poslední době například Scheidova studie (10). Výsledky potvrzují postižení kognitivních subfunkcí, kdy nelze říci, že dochází k relativnímu šetření některé z oblastí intelektu. Nejčastěji je postižena dlouhodobá paměť a exekutivní funkce, méně časté jsou poruchy pozornosti a krátkodobé paměti. Je nutno zdůraznit, že není korelace mezi počtem traumatických mikrohemoragií a kognitivní výkonností.

Prognostickými faktory z klinického hlediska se v poslední době zabýval Yang (14). Dle jeho zjištění i dalších dat (11) byl funkční výsledek lepší při perifernější lokalizaci poškození centrálního nervového systému (mimo mozkový kmen). Příznivým ukazatelem byly i vyšší hodnoty Glasgow Coma Scale (traumatologická škála hodnotící otevření očí, slovní odpověď, pohyb).

Problematika forenzní

Synergní účinek toxických látek a poranění mozku může vést k nejasnostem při hodnocení zdánlivě malého poranění a závažných funkčních následků, především kombinace alkohol – úraz. Tato zjištění jsou podpořena i literárními daty.

Sdělení Milovanovice (6) popisuje 5 úmrtí

u nemocných po tupém poranění obličeje a hlavy, kdy poranění postihovalo pouze měkké tkáně a nebyly přítomny známky poranění lebky, nitrolebního krvácení nebo detekovatelného poranění mozku. U všech zraněných byla naměřena vysoká hladina alkoholu v krvi od 2,2 do 3,3 g/kg. Autoři potvrzují, že mechanismem úmrtí u těchto nemocných je potenciace účinku traumatického mechanismu mozku s následným poúrazovým bezdeším, jež vedlo k úmrtí nemocných.

Jiní autoři ve sdělení z r. 1995 (9) popisují kazuistiku mladého muže, který při potyčce utrpěl údery a kopance do obličeje (rovněž u něj byla přítomna poměrně vysoká hladina alkoholu v krvi 2,34 g/kg). V průběhu napadení došlo k dechové zástavě a i přes resuscitaci s obnovením oběhu nemocný za 90 hodin zemřel na plicní komplikaci. Pitevní nález prokázal difuzní prosáknutí kůže skalpu, bez známek postižení klenby lební, vícečetné drobné kontuze hemisfér mozku, těžký otok mozku při ischemické encefalopatii a axonální poškození. Autoři uzavírají, že náhlé úmrtí, spojené s kraniofaciálním poraněním, je potencováno alkoholovou intoxikací, neboť schopnost kardiorespiračních center, která jsou schopna korigovat potenciálně fatální dysrytmie nebo apnoe, je eliminována právě alkoholovou intoxikací.

Dále je nutno zdůraznit skutečnost, že i poranění s malým nálezem na běžných zobrazovacích metodách použitelných v akutní fázi může být spojenou s velmi závažnou poruchu vědomí (4). Klinický obraz axonálního poškození, přítomný po úraze je nutno hodnotit z dynamického hlediska, kdy může dojít k závažným změnám po proběhlém poranění v rámci popsané subcelulárně probíhající kaskády patologických změn, rezultující v ireverzibilní axonotmesi.

Závěry

V souhrnu lze konstatovat, že pozornost, která byla zaměřena hlavně na primární vyvolávající poranění vedoucí k traumatickému axonálnímu poškození, se začíná soustřeďovat na kaskádu biochemických a subcelulárních změn, která vede ke vzniku vlastnímu poškození axonů až s časovým odstupem od vyvolávajícího momentu. Kromě zřejmých klinických implikací považujeme za nutné převzít do oblasti znaleckého posuzování tyto nové poznatky, vznikající v posledním desetiletí.

Literatura

1. **Kolektiv autorů.:** Soudní lékařství. Grada Publishing Praha 1989.
2. **Buki, A., Koizumi, H.,Povlishock, JT.:** Moderate posttraumatic hypothermia decreases early calpain mediated proteolysis and concomitant cytoskeletal compromise in traumatic axonal injury. Exp Neurol., 159, 1999, s. 319–328.
3. **Buki, A., Povlishock, JT.:** All roads leads to disconnection ? Traumatic axonal injury revisited. Acta Neurochir (Wien)., 148, 2006, s. 181–193.
4. **Chrastina, J., Smrčka, V.,** Nádvorník, P., Zbořilová, E.: Stereotaxic therapy of post-traumatic cerebral hemorrhage. Rozhl Chir., 75, 1996, s. 330–335.
5. **Chung, RS., Staal, JA., McCormack, GH. et al.:** Mild axonal injury in vitro induces a progressive series of neurofilament alterations ultimately leading to delayed axotomy. J Neurotrauma., 10, 2005, s. 1081–1091.
6. **Milovanovic, AV., DiMaio, VJ.:** Death due to concussion and alcohol. Am J Forensic Med Pathol., 20, 1999, s. 6–9.
7. **Niess, C., Grauel, U., Toeness, SW., Bratzke, H.:** Incidence of axonal injury in human brain tissue. Acta Neuropathol., 104, 2002, s. 79–84.
8. **Ramic, M., Emerick, AJ., Bollnow, MR. et al.:** Axonal plasticity is associated with motor recovery following amphetamine treatment combined with rehabilitation after brain injury in the adult rat. Brain Res.,21, 2006, s. 176–186.
9. **Ramsay, OA., Shkrum, MJ.:** Homicidal blunt head trauma, diffuse axonal injury, alcoholic intoxication, and cardiorespiratory arrest: a case report of a forensic syndrome of acute brainstem dysfunction. Am J Forensic Med Pathol., 16, 1995, s. 107–114.
10. **Scheid, R.,Walther, K.,Guthke, T.,Preul, C., von Cramon, DY.:** Cognitive sequelae of diffuse axonal injury. Arch Neurol., 63, 2006, s. 418–424.
11. **Smith, DH., Nonaka, M., Miller, R. et al.:** Immediate coma following inertial brain injury dependent on a axonal damage in the brainstem. J Neurosurg., 93, 2000, s.315–322.
12. **Štefan J, Kellerová V, Neuwirth J.:** Difuzní axonální poranění mozku a jeho diagnostika. Nakladatelství Karolinum Praha 2005, str. 20.
13. **Tesař J.:** Soudní lékařství, Avicenum, Praha 1976.
14. **Yang, JY., Yang, ZJ., Feng, CX. et al.:** Diagnosis and treatment of diffuse axonal injury in 169 patients. Chin J Traumatol., 8, 2005, s. 354–348.

Prof. MUDr. Miroslav Hirt, CSc.
Ústav soudního lékařství
Tvrdého 2a
602 00 Brno
tel: 543426511-12
E-mail: hirt@med.muni.cz