

Nevromorfologija difuzne aksonske okvare pri zaprtih poškodbah glave

Doc. dr. Nataša Davčeva,

Inštitut za sodno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza sv. Cirila in Metoda, Skopje
Fakulteta za medicinske znanosti, Univerza Goceta Delčeva, Štip

Prof. dr. Jože Balažič, Inštitut za sodno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Ključne besede: kraniocerebralne poškodbe, poškodbe možganov, difuzna aksonska okvara

UVOD

Spoznanja o obstoju difuzne aksonske okvare (DAL) kot klinično-patološke entitete pri zaprtih kraniocerebralnih poškodbah datirajo že iz leta 1956, ko je Sabina Strich prvič jasno opozorila na obstoj travmatske okvare bele možganovine, govoreč o »difuzni degeneraciji bele možganovine« pri skupini pacientov s hudo posttravmatsko demenco [1]. Pojem difuzna aksonska okvara je bil predstavljen v 80. letih prejšnjega stoletja, ne dolgo zatem je bila ta poškodba definirana kot klinično patološka entiteta s strani Adams et al. [2, 3, 4].

Nekaj pomembnih odkritij sodobne nevrotravmatologije je vodilo do spoznanj v zvezi z DAL:

1. Prvič je bila eksperimentalno reproducirana poškodba možganov (kasneje definirana kot DAL) po principu akceleracije in brez direktnega učinka mehanske sile v glavi. To je jasno kazalo na vlogo akceleracijsko-deceleracijskih sil pri poškodbah možganov. [5]
2. Uveden je bil koncept fokalne in difuzne možganske okvare in postalo je jasno, da rezultat določene zaprte poškodbe glave ni toliko odvisen od lokalizirane fokalne okvare možganov (obtolčenine), kolikor je odvisen od pojava difuznih možganskih poškodb [6]. Danes nekateri avtorji menijo, da je DAL skoraj univerzalna posledica smrtne poškodbe glave [7].
3. Spoznanja na celičnem nivoju so pokazala, da je pretres možganov, kot najpogostejša poškodba možganov, ki se je zelo dolgo upoštevala kot izključno funkcionalna, reverzibilna možganska okvara, pravzaprav najlažja stopnja difuzne aksonske možganske okvare [8, 9].
4. Eno najučinkovitejših odkritij v zvezi z DAL je bilo spoznanje, da pri skoraj 50 odstotkih pacientov z zaprto poškodbo glave z visoko stopnjo možganske okvare, ki se najpogosteje konča s smrtjo, ne obstaja nikakršen klinični dokaz za obstoj intrakranialne masivne okvare [10-12]. Pri takšnih primerih je zelo težko potrditi poškodbo (celo post mortem), dokler možgani niso pred sekcijo dobro fiksirani in dokler niso opravljeni ustrezni histološki pregledi [13-15].

Predhodno se je pojavila potreba po novih metodah za post-

mortalno diagnosticiranje DAL in implementacijo popolnega forenzično-nevropatološkega pregleda v vsakdanjo prakso. Postopek popolnega forenzično-nevropatološkega pregleda je danes znanstveno potrjen in objavljen v znanstvenih revijah [13-15], pri čemer je vključen tudi v priporočilih Evropske unije za uskladitev pravil sodnomedicinske obdukcije [16]. Fenomen DAL, kot klinično-patološka entiteta pri zaprtih poškodbah glave, čeprav zelo dobro znan znanstveni javnosti že 20 do 30 let, še vedno pomeni izziv za klinične nevrokirurge in forenzične patologe, ki se neposredno srečajo s patologijo zaprte poškodbe glave.

Kaj DAL predstavlja ali DAL kot klinično-patološka entiteta

Najbolj znana imena, ki so delala pri problemu DAL ter njeni klinični in patološki manifestaciji, so jo klinično opisala na naslednji način:

»Poškodovanci, ki so utrpeli težko difuzno lezijo, se onesvestijo v trenutku učinka mehanske sile, brez lucidnega intervala, in ostanejo v nezavesti, v vegetativnem stanju ali pa resno onesposobljeni vse do smrti.« [3, 17]

»Neposredna in podaljšana nezavest, ki ni posledica interkranialne masivne poškodbe, se pojavlja pri približno polovici pacientov z resnimi poškodbami glave ter je odgovorna za okrog 35 odstotkov smrti, povzročene zaradi poškodb glave. Etiologija te kome in vzrok smrti pri teh fatalnih primerih je DAL.« [10-12, 17]

»To ni mogoče. Pacient vegetira po resni poškodbi glave, izvid njegove računalniške tomografije pa je v mejah normale. Kako bom to razložil njegovi družini?« [17] Pacient je pravzaprav imel DAL in ta citat predstavlja pogost pogovor med zdravniki, ki se soočajo z DAL v kliničnih pogojih.

Obstoj neposredne in podaljšane nezavesti, ki vodi v smrt, predstavlja pomembno značilnost pri kliničnem opredeljevanju DAL ne samo v zgodnejših člankih [3, 4, 5], ampak tudi v novejših študijah [18-20].

Patološko tako poškodbo opredelijo s spoznanji in ugotovitvami difuzne okvare aksonov v beli možganski substanci [3, 4, 21, 22, 23].

Diagnoza difuzne aksonske okvare je klinično-patološka in nakazuje naslednje: neposredno in prolongirano komo ali nezavest, ki nastopi po delovanju mehanske sile na področju

glave, tipično brez obstoja lucidnega intervala, ter vodi k re-sni možganski okvari, vegetativnemu stanju in zelo pogosto v smrt, pri čemer se postmortalno diagnosticirajo difuzne okvare aksonov bele možganovine, vključno z možganskimi snopiči in možganskim deblom.

Mehanizem nastanka DAL

Danes je DAL popolnoma reproducirana po eksperimentalni poti in na ta način so pridobljena najboljša spoznanja o mehanizmih, ki jo povzročajo.

Raziskovanja poškodb glave so pokazala, da imata dva glavna mehanizma ključno vlogo pri poškodbah glave: 1. stik in 2. sile akceleracije in deceleracije. Akceleracija nastaja pri naglem gibanju glave in povzroča gradientne pritiska v lobanjski votlini, pri čemer se tvorijo sile drsenja, trganja in raztezanja (angl. shearing and strain) na možganskem tkivu. Navedeni inercialni fenomeni, kot je znano, so bili odgovorni za nastanek dveh najsmrtonosnejših poškodb glave: akutnega subduralnega hematoma, povzročena s trganjem subduralnih premostitvenih ven, ter difuzne okvare aksonov bele možganovine, nastale kot posledica drsnega raztezanja in trganja aksonskih vlaken v trenutku poškodbe [12]. Dokazano je, da akutni subduralni hematoma nastaja pri kratkotrajnem učinku (5-10 msec) akceleracijsko-deceleracijskih sil z večjo intenziteto, DAL pa nastaja pri dolgotrajnem učinku (20-25 msec) akceleracijsko-deceleracijskih sil z manjšo intenziteto [12,23,24].

V vsakodnevem življenju to pomeni, da pogoji za kratkotrajnejši učinek akceleracijskih sil in nastanek ASDH nastanejo pri padcu z višine, kadar je glava izpostavljena hitri in močni deceleraciji zaradi udarca ob trdo podlago. Po drugi strani pa prevladuje mnenje, da udarec ob deformirajoče in mehkejše površine, kar je značilno za prometne nesreče, podaljšuje trajanje deceleracije in njene moči, kar pogojuje nastanek DAL. Naši rezultati študije, objavljene leta 2012 [25], so pokazali, da se ASDH, kot ena od dveh vrst akceleracijskih poškodb, najpogosteje pojavlja pri padcih, v primerih, povezanih s padcem, in pri tistih vrstah prometnih nesreč, katerih posledica je padec na trdo podlago (značilno pri padcih kolesarjev). Po drugi strani je analiza pokazala, da je DAL najpogostejša pri avtomobilskih prometnih nesrečah in padcih z večje višine oziroma pri dogodkih, kjer so učinki akceleracije daljši.

Dogodki na celičnem nivoju in vloga β -amiloidnega prekursor proteina kot osnova za metodo postmortalnega diagnosticiranja DAL

Prve ugotovitve obstoja aksonskih okvar so nakazovale, da prekinitev kontinuitete aksonskih vlaken in posledični umik prekinjenega vlakna v obliki klobčiča (angl. retraction ball) nastaneta v trenutku poškodbe glave oziroma nastaja primarna aksonomija (1, 2). Neposredno po delovanju mehanske sile zaradi inercialnih gibov možganov v notranjosti lobanjske votline pride do pojava sil raztezanja in trganja (angl. shearing and strain), pri čemer so aksonska vlakna za te sile iz-

jemno občutljiva. Kasneje je bilo ugotovljeno, da možganska poškodba vodi do fokalne preobrazbe aksona, motnje aksonskega transporta in aksonskega edema s sliko varikoznih oteklih aksonov v patološkem preparatu [26, 27, 28]. Moteni aksonski transport in aktivacija celičnih proteaz nato vodita do proksimalne degeneracije aksona in razvoja retrakcijskih klobčičev (angl. retraction balls) po klasičnem opisu oziroma se pojavi sekundarna aksotomija. Kljub temu najnovejše študije ne odklanjajo popolnoma koncepta primarne aksotomije, upoštevajo ga kot relativno redek fenomen, značilen za primere z najvišjim nivojem aksonske okvare [21, 27].

β -amiloid prekursor protein (β -amyloid precursor protein, β -APP) je snov, ki jo akson normalno vsebuje in se v njem giblje z anterogradnim transportom [29, 30, 31]. Z motnjo aksonskega transporta, povzročena s travmo, pride do kopičenja β -APP do nivoja, ki ga lahko odkrijemo imunohistokemično, kar je glavni pomen imunohistokemične metode za diagnosticiranje DAL.

Na ta način je uvedena metoda imunohistokemičnega barvanja z uporabo antiteles proti β -APP [33, 34], ki se je pokazala kot visoko dovzetna ter selektivno označuje samo okvarjene aksone v beli možganovini [24, 34]. Glavna prednost te metode je v tem, da vizualizacijo okvarjenih aksonov dosežemo v obdobju nekaj ur po preživetju v primerjavi s klasičnimi metodami barvanja s hematoksilin-eozinom, kjer so okvarjeni aksoni vidni najmanj 24 ur po poškodbi, ter metodami impregnacije s srebrom (najmanj 12 do 18 ur po poškodbi) [22, 23, 30].

Ob današnji stopnji razvoja forenzične nevropatologije β -APP se je pokazal kot zelo koristen zgodnji marker aksonske okvare, ki selektivno označuje samo okvarjene aksone, kar ima izjemen sodnomoedicinski pomen.

Nevropatološki izvidi pri DAL

V nevropatološkem izvidu DAL so definirane tri specifične patoanatomske spremembe, značilne za stopnjsko diagnostiko patohistološkega izvida pri DAL [5, 26, 35]:

1. fokalna lezija kaloznega korpusa (corpus callosum), definirana kot druga stopnja DAL;
2. fokalna lezija dorsolateralnega kvadranta rostralnega možganskega debla – srednji možgani in mošt, kar pomeni tretjo stopnjo DAL;
3. mikroskopski izvid difuzne okvare aksonov bele možganske snovi kot prva stopnja DAL.

Diagnoza mora biti vedno potrjena z mikroskopskim izvidom okvarjenih, otečenih »varikoznih« aksonov ali prekinjenih aksonov, ki so se retraktirali v obliki aksonskih klobčičev (angl. retraction balls), pri čemer bodo kriteriji za mikroskopsko določanje travmatskih aksonskih okvar podrobno navedeni v nadaljevanju [23, 24, 36].

DAL: izzivi, kriteriji za postmortalno diagnosticiranje

Kmalu po uvedbi β -APP imunohistokemije je bil dokumenti-

ran nastanek β -APP imunoreaktivnih aksonov pri netravmatičnih primerih, zlasti pri hipoksiji in ishemiji [34, 37], multipli sklerozi, HIV encefalitisu, infarktih, hipoglikemiji, intoksikaciji z opijati, kar je vrglo senco na postmortalno diagnosticiranje DAL.

Kot rezultat tega je leta 2000 Geddes predlagal razmejitvev kriterijev, po kateri aksonska okvara (angl. axonal injury - AI) predstavlja nespecifični pojem, ki se nanaša na okvaro aksonov iz katerekoli etiologije, najpogosteje kot posledica ishemije [21, 22, 38]. Aksonsko okvaro kot lokalni izolirani fenomen moramo ločiti od klinično-patološke entitete difuzna aksonska lezija (angl. diffuse axonal injury - DAL), ki ji je dodan pridevnik »travmatska«. Travmatska DAL je klinično definirana z obstojem neposredne in prolongirane kome ter patološko definirana s prisotnostjo široko razširjenih ter v možganih difuzno distribuiranih aksonskih okvar, vključno z možganskim deblom [38]. Ugotovljeno je, da za diagnosticiranje DAL, razen jasne zgodovine poškodbe glave, mora obstajati tudi difuzna in široko razširjena okvara aksonskih vlaken v najmanj treh možganskih regijah, od katerih mora biti ena nad in ena pod tentorijem, pri čemer morajo biti vključeni tudi snopi aksonskih vlaken, kot so corpus callosum in capsula interna [23, 24].

Poleg tega so se pojavile študije, ki so kazale nedvomno razliko v patološkem izvidu (videz, distribucija in razporeditev okvarjenih aksonov), ki nakazuje na etiologijo aksonskih okvar [39, 40]. V tem kontekstu izvid linearne ali prostorske razporeditve β -APP pozitivnih aksonov, ki niso jasno oblikovani in so bolj podobni granulatu na osnovi fokalnih sprememb zgodnje ishemije (kontuzije, krvavitve in infarkti), gre v korist ishemične aksonske okvare

ZAKLJUČEK

Dognanja iz objavljene literature in naši objavljeni rezultati nedvomno govorijo, da DAL pomeni posamezno klinično-patološko dejstvo, ki je sama zase lahko povzročitelj resnih motenj možganske funkcije ter s sodnomoedicinskega gledišča lahko pomeni konkreten vzrok smrti. Zaradi ugotovljenih in navedenih dejstev DAL ne smemo zanemariti v vsakdanji sodnomoedicinski praksi.

Smernice za postmortalno diagnosticiranje DAL so podane v forenzično-nevropatološki znanosti in so bile do sedaj večkrat revidirane, dopolnjene in strokovno ovrednotene. Da bi se diagnosticirala DAL, mora obstajati izvid difuzne okvare aksonov bele možganovine, vključno z možganskimi snopiči. Aksonske okvare morajo biti široko razporejene oziroma vidne v najmanj treh možganskih regijah, pri čemer morata njihova razporeditev in distribucija kazati na poškodbeno poreklo.

DAL bi se lahko postmortalno prepoznala samo s popolnim forenzično-nevropatološkim pregledom, pri čemer se je v izbiri pri diagnosticiranju DAL do sedaj v praksi pokazala imu-

nohistokemična metoda uporabe antiteles nasproti β -APP.

LITERATURA

1. Strich SJ. Diffuse degeneration of the cerebral white matter in severe dementia following head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1956; 19:163-85.
2. Adams H, Mitchell DE, Graham DI, Doyle. Diffuse brain damage of immediate impact type. Its relationship to "primary brain stem damage" in head injury. *Brain* 1977; 100(3):489-502.
3. Adams JH, Graham DI, Murray LS, Scott G. Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: an analysis of 45 cases. *Ann Neurol* 1982; 12:557-63.
4. Adams JH, Doyle D, Ford I. Diffuse axonal injury: definition, diagnosis and grading. *Histopathology* 1989; 15:49-59.
5. Gennarelli TA, Thibault LE, Adams JH, Graham DI, Thompson CJ, Marciniak RP. Diffuse traumatic injury and traumatic coma in the primate. *Ann Neurol* 1982; 12:564-74.
6. Lobato RD, Cordobes F, Rivas JJ. Outcome from severe head injury related to the type of intracranial lesion. A CT study. *J Neurosurg* 1983; 59:762-74.
7. Gentleman SM, Roberts GW, Gennarelli TA. Axonal injury: a universal consequence of fatal closed head injury? *Acta Neuropathol* 1995; 89:537-43.
8. Blumberg PC, Scott G, Manavis J, Wainwright H, Simpson DA, McLean AJ. Staining of amyloid precursor protein to study axonal damage in mild head injury. *Lancet* 1994; 344:1055-6.
9. Gennarelli TA. Cerebral concussion and diffuse brain injuries. In: Cooper PR, editor. *Head injury*. 3-rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993:137-58.
10. Gennarelli TA. The spectrum of traumatic axonal injury. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1996; 22:509-13.
11. Gennarelli TA. Types and amount of axonal injury in traumatic brain injury. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1996; 22(1):44-52.
12. Gennarelli TA, Graham DI. Neuropathology of head injuries. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1998; 3(3):160-75.
13. Kalimo H, Saukko P, Graham D. Neuropathological examination in forensic context. *Forensic Sci Int* 2004; 146:73-81.
14. Kalimo H. Forensic neuropathology: an important heading in legal medicine. *Forensic Sci Int* 2004; 146:71-2.
15. Davceva N, Janevska V, Ilievski B, Spasevska Lj, Jovanovic R. The importance of the detail forensic-neuropathological examination in the determination of the diffuse brain injuries. *Soud Lek* 2012; 57(1):2-6.
16. Brinkmann B. Harmonisation of medico-legal autopsy rules. *Int J Leg Med* 1999; 113:1-14.
17. Di Mayo VS, Di Mayo D, editors. *Forensic pathology*. NY: CRC Press; 2001: 169-173.
18. Adams JH, Jannet B, Murray LS, Teasdale GM, Gennarelli TA, Graham DI. Neuropathological findings in disabled survivors of a head injury. *J Neurotrauma* 2011; 28:701-9.
19. Adams JH, Graham DI, Jennett B. The structural basis of moderate disability after traumatic brain damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71(4):521-4.
20. Graham DI, Adams JH, Murray LS, Jennett B. Neuropathology of the vegetative state after head injury. *Neuropsychol Rehabil* 2005; 15 (3-4): 198-213.
21. Graham DI, Maxwell WL, Adams JH, Jennett B. Novel aspects of the neuropathology of the vegetative state after blunt head injury. *Prog Brain Res* 2005; 150:445-55.
22. Geddes JF, Whitwell HL, Graham DI. Traumatic axonal injury: practical issues for diagnosis in medico legal cases. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2000; 26:105-16.
23. Geddes JF, Vowles GH, Beer TW, Ellison DW. The diagnosis of diffuse axonal injury: implications for forensic practice. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1997; 23:339-47.

24. Davceva N, Janevska V, Ilievski B, Petrushevska G, Popeska Z. The occurrence of acute subdural haematoma and diffuse axonal injury as two typical acceleration injuries. *J For Leg Med* 2012; 19:480-4.
25. Davceva N, Janevska V, Ilievski B, Spasevska L, Popeska Z. Dilemmas concerning the diffuse axonal injury as a clinicopathological entity in forensic medical practice. *J For Leg Med* 2012; 19: 413-8.
26. Povlishock JT, Cristman CW. The pathobiology of traumatically induced axonal injury in animals and human: A review of current thoughts. *J Neurotrauma* 1995, 12(4):555-64.
27. Povlishock JT. Traumatically induced axonal injury: Pathogenesis and pathobiological implications. *Brain Pathol* 1992; 2:1-12.
28. Povlishock JT, Jenkins JW. Are the pathobiological changes evoked by traumatic brain injury immediate and irreversible? *Brain Pathol* 1995; 5: 415-26.
29. Maxwell WL, Watt C, Graham DI, Gennarelli TA. Ultrastructural evidence of axonal shearing as a result of lateral acceleration of the head in non-human primates. *Acta Neuropathol* 1993; 86(2):136-44.
30. Niess C, Grauel U, Toennes SW, Bratzke H. Incidence of axonal injury in human brain tissue. *Acta Neuropathol* 2002; 104:79-84.
31. Omalu, Bennet I. Diagnosis of traumatic diffuse axonal injury. *Am J Forensic Med Pathol* 2004; 25(3):270-3.
32. Sheriff FE, Bridges LR, Sivaloganatham S. Early detection of axonal injury after human
33. Gentleman SM, Nash AJ, Sweeting CJ, Graham DI, Roberts GW. β -amyloid precursor protein (β -APP) as a marker of axonal injury after head injury. *Neurosci Lett* 1993; 160:139-44.
34. Davceva N, Basheska N, Balazic J. Diffuse Axonal Injury – A Distinct clinicopathological entity in closed head injuries. *Am J Forensic Pathol* 2015 Sep; 127-33. doi: 10.1097/PAF.0000000000000168.
35. Smith C, Graham DI, Geddes JF, Whitwell HL. The interpretation of β -APP immunoreactivity (a response to C. Neiss et al. *Acta Neuropathol* 2002;104:79). *Acta Neuropathol* 2003; 106:97-8.
36. McKenzie KJ, Mc Lellan DR, Gentleman MS, Maxwell WL, Gennarelli TA, Graham DI. Is β -APP a marker of axonal damage in short-surviving head injury? *Acta Neuropathol* 1996; 92:608-13.
37. Oehmichen M, Meizner C, Schmidt V, Pedal I, Konig HG, Satenus K-S. Axonal injury-a diagnostic tool in forensic neuropathology? – A review. *Int F Sci* 1998, 95:67-83.
38. Lambri M, Djurovic V, Kibble M, Cairins N, Al-Sarraj S. Specificity and sensitivity of β -APP in head injury. *Clin Neuropathol* 2001; 20(6):263-71.
39. Graham DI, Smith C, Reichard R. Trials and tribulations of using β -amyloid precursor protein immunohistochemistry to evaluate traumatic brain injury in adults. *Forensic Sci Int* 2004, 146:89-96.
40. Reichard RR, Smith C, Graham DI. The significance of β -APP immunoreactivity in forensic practice. *Neuropath Appl Neurobiol* 2005; 31:304-13.



Pano, na katerem so predstavljeni najboljši strokovni članki in projekti Medicinske fakultete Univerze v Mariboru.

POPRAVEK

V prejšnji številki Naše bolnišnice smo na straneh Medicinske fakultete zapisali, da je avtor fotografij Sašo Kos, pravilno pa bi moralo biti zapisano Saša Kos.