

Traumatic brain injury: a review of pathophysiology and management

Allison Sande, DVM and Chad West, DVM, DACVIM

病生理學

因為頭部創傷造成的傷害可以分為初級傷害和次級傷害。初級傷害是在物理創傷之後立刻發生；次級傷害則是在創傷後數分鐘到數天、因為顱外或顱內生理改變所造成的傷害。

初級腦部創傷和顱內結構的破壞有關，包括直接傷害腦組織造成腦挫傷、血腫、撕裂傷以及大範圍的軸突傷害。直接地血管受傷也會造成爐內出血以及血管性水腫。撕裂傷是最嚴重的初級腦傷。出血又可以分為在腦組織中或腦組織外（蜘蛛膜下腔、硬膜下以及硬膜外等），都會壓迫腦組織造成嚴重的神經傷害。理論上相信腦組織外的出血在腦傷的貓狗較少出現。然而更多近期的證據顯示腦組織外出血佔大約10%輕微腦傷的病畜以及大於80%嚴重腦傷的病畜。初級腦傷造成直接的腦實質傷害通常不在臨床醫師的掌控之中，因此重要的是如何預防、確認以及治療次級腦傷。

腦部創傷會活化各種相關的生化路徑，次級顱內傷害大部分是靠增加excitatory neurotransmitter、活化reactive oxygen species (ROS) 以及製造proinflammatory cytokine來造成神經細胞的破壞與死亡。腦水腫、腦壓上升、BBB的代償以及改變腦部血管的活性都有可能在此級傷害發生後進一步造成神經細胞的死亡。

在腦部創傷發生後，會有大量的excitatory neurotransmitter釋放造成過度的代謝活性以及ATP的消耗。能源耗竭阻斷離子通透的協調，造成鈉和鈣無法控制的跑入神經細胞中。細胞水腫以及進一步的細胞去極化發生。去極化造成更多的excitatory neurotransmitter釋放（像是glutamate）。Glutamate使得細胞內鈣更多，細胞裡累積太多的鈣會活化各種胞內酵素造成更嚴重的細胞傷害以及無法挽回的細胞凋亡。

在腦傷後有許多因子會活化ROS的製造，包括局部組織酸化以及灌流不足等。ROS會先傷害含有polyunsaturated fats以及cholesterol的細胞膜，而腦組織是富含脂肪的細胞，所以對於氧化傷害會更為敏感。此外，出血處會變成離子的來源，會經由Haber-Weiss reaction的xantine oxidase pathway製造更多的氫氧自由基。因此認為氧化傷害是次級腦傷最重要的角色。

釋放inflammatory cytokine後，因為發炎細胞的浸潤和累積也會造成進一步的腦部傷害。這些釋放的發炎介質會活化arachidonic acid以及凝血路徑、瓦解BBB以及誘發nitric oxide (NO) 的製造造成次級腦部傷害。NO被認為會造成過度的血管舒張並失去血壓自體調節的能力。除此之外，NO也會導致ROS及glutamate產生，造成更多的組織傷害。

腦壓上升是在腦部創傷後很常見的問題並且會造成動物死亡。堅硬的頭骨包含三個部分：腦實質、動靜脈血管以及CSF。在正常情況下，這三個部分保有一個平衡的狀態；當任何一部分的容積增加時（例如腦實質），其他的部分就會需要減少（會靠腦部血管或是CSF的流動來調整平衡）、或是腦壓就會上升。當這三個部分的其中之一突然的增加，不管是初級或是次級腦傷發生時，就會降低其他部分或是造成腦壓的增加。此時顱內的代償會不正常，所以腦壓就會增加。一旦腦壓增加、腦部灌流代償機制又有問題時，就會造成腦組織缺血。嚴重的腦壓上升會活化腦部缺血反應或是Cushing reflex。增加腦壓 (ICP) 會導致腦部血流下降 (CBF)，並造成二氧化碳上升，控制血管中樞感覺到二氧化碳增加之後，為了增加腦部灌流壓力 (CPP) 會刺激交感神經系統導致平均動脈壓 (MAP) 上升。Baroreceptor (位於冠狀動脈及主動脈弓) 會偵測到這樣的系統性高血壓，造成反射性的心搏過慢。這樣的缺血反應如果持續的太久，會因為腦壓增加而造成生命威脅，會需要立即治療。

其他造成次級腦傷的系統性問題還包括低血壓、缺氧、低/高血糖、低/高碳酸血症以及發燒。這些顱外問題會因為影響腦部灌流代償使得腦部傷害更為嚴重。腦部灌流壓力是使血液得以進入腦部並提供足夠的氧氣以及養分進入腦實質，並且通常是由腦部血流來作決定。腦部灌流壓力和平均動脈壓以及顱內壓都不一樣；正常情況下，當平均動脈壓在50-150 mmHg之間時，腦部可以有正常調節的功能來維持穩定的腦部血流。當腦部傷害發生後，腦部自體調節的能力就會更需要靠腦部灌流壓力來代償。這個時候如果稍微減少腦部灌流壓力也會造成腦部血流地改變進而造成腦實質的缺血性傷害。

病患評估

腦傷病患在一開始的評估主要著重在是否有任何威脅生命的異常。人醫研究發現大約有60%的腦傷病患同時伴隨其它主要器官的傷害。在這樣的創傷病患，還是會優先作ABCs等急診狀況處理。低血量以及缺血的狀況需要立即處理，因為和腦壓增加有明顯相關性，並會增加腦傷病人的死亡率。呼吸系統問題也常見於腦傷病患，嚴重的呼吸異常有可能是神經性肺水腫 (neurogenic pulmonary edema, NPE)。NPE的病理機制仍不明，目前認為是中樞神經過度刺激sympatho-adrenal activity造成周邊明顯的血管收縮並增加靜脈回流；這樣的高血壓會明顯增加左心室的afterload並減少左心室的stroke volume。血液便會累積在肺臟循環造成肺臟血管壓力太大進而造成肺水腫。NPE使得呼吸困難、缺氧以及高碳酸血症發生。高碳酸血症會使得腦部血管舒張並增加腦壓。NPE的效應通常是self-limiting並且在數小時或數天消退。基本的檢查就包括PCV、total protein、blood glucose、離子以及尿液specific gravity。特別注意血糖是因為高血糖常與人或是動物的腦傷病患有關。

當重建病患的血壓以及呼吸後，病患需要仔細檢查有沒有其它創傷，包括頭骨及脊椎骨折、呼吸系統或是腹腔臟器的傷害；並做完整的神經學檢查。同時也可以進行其他影像學的檢查以及血液學檢查。

神經學檢查

一開始需要評估病患的意識、呼吸模式、瞳孔大小以及PLR、眼球位置以及動作還有骨骼肌運動反應。評分系統可以用來作為治療的決定以及病患的客觀評估。

在人腦傷病患，可以藉由Glasgow coma scale分為輕微、中等或是嚴重程度，改良的Glasgow coma scale (MGCS) 被用在獸醫病患評估。這個評分系統可以用來評估病患的預後並提供飼主決策的選擇。MGCS由三個檢查所組成（包括：意識、運動能力以及腦幹反射）並以1-6作為評分，總分為3-18分。愈高的分數預後愈好。但是目前的研究還不夠多，無法確定分數和存活率之間的關係；MGCS比起作為預後指標，更適合作為觀察神經症狀進展的客觀依據。

意識是在腦傷之後，觀察不健全腦部功能時最能提供可信的資訊，因為意識與大腦皮質與腦幹ascending reticular activating system (RAS) 有關。當意識下降表示大腦皮質功能不正常或是腦幹/RAS在感覺刺激的傳遞出了問題。病患出現coma通常可能有雙側或全面性大腦問題，或是嚴重的腦幹傷害，通常預後較差。運動功能會受到意識的影響。角弓反張伴隨四肢過度伸展表示decerebrate rigidity，或是大腦傷害。Decerebellate rigidity或是小腦傷害時較可見後肢出現彎曲或是伸展的動作。不過最好判斷大腦或小腦傷害最重要的依據還是意識。當傷害到中腦的RAS時，也會造成coma情形，通常預後非常差。

神經-眼睛檢查是腦幹反射的基礎。評估是否同時伴隨眼睛傷害是很重要的，這會影響腦幹反射的評估。瞳孔對光是否有適當的反應式表示rostral brainstem、optic chiasm、optic nerve以及retinae是否有正常的功能。當出現縮瞳時表示有大範圍的前腦傷害。如果進展成散瞳的話表示有腦部疝脫；Transtentorial herniation會壓迫第三對腦神經，干擾副交感神經進入眼睛並造成散瞳。除了壓迫在第三對腦神經之外，transtentorial herniation也會壓迫腦幹。當出現不動、對光沒有反射而且中等大小的瞳孔表示小腦疝脫。如果不積極快速治療的話，腦部疝脫和嚴重無力以及死亡有關。建議要不斷地（每30-60分鐘）進行神經學檢查來評估治療是否有效和何時需要介入。

內科治療

當初步評估病患狀況完成以後，可以開始內科治療。一開始先進型顱外問題的穩定，接著穩定顱內問題。顱外問題穩定包括矯正組織灌流，特別是低血量問題，並給予適量的供氧以及

換氣。穩定顱內問題的目標在於改善腦部灌流、降低腦壓以及盡可能減少腦部代謝率的增加。

初步顱外問題治療

1. 輸液

目標在於重建血管內容積並穩定腦部灌流壓力。理論上會建議腦傷病患的輸液量也不能太多，太多的輸液可能會加劇腦水腫的情形。但是也沒有足夠的文獻支持脫水可以下降腦水腫，所以建議限制水分是絕對不可以的。

低血壓會增加腦傷病患的morbidity以及mortality。在一篇前瞻性研究中，低血壓被認為會增加150%的mortality。

在腦傷病患復甦時最好的輸液其實備受爭議。選擇上包括等張、高張晶體溶液、人工膠體溶液以及血液製品。完整的BBB只能通過水分，其它如離子、較大的分子會無法通過BBB緊密的細胞間隙。研究顯示膠體溶液對於腦部水分以及腦壓改變影響較小，因為滲透壓比plasma oncotic pressure更能決定水分要跑入血管內還是血管外。所以在沒有受傷的腦，即使很積極地給予晶體輸液復甦也不太會造成腦部水腫，因為水份會重新分佈到間質中。但是在有腦部傷害的BBB會局部會全面的受損，造成離子和大分子的通透性增加。這樣的狀況下輸液的選擇變得非常重要。

四分之一的shock dose的晶體溶液 (90 ml/kg in the dog; 60 ml/kg in the cat) 或是人工膠體溶液 (10-20 ml/kg) 可以快速給予直到周邊灌流改善 (觀察心跳、脈搏強度、粘膜顏色、capillary refill time以及血壓)。

高張生理食鹽水可以用很少的輸液量來重建低血容性休克，對於腦傷病患更是優先的選擇。從靜脈給予後，會快速的增加滲透壓使得間質和細胞內的液體跑入血管中，這樣的效應會使得血容快速增加。建議的容量為4 ml/kg的7.5% NaCl或是5.3 ml/kg的3% NaCl，給予2-5分鐘。最大量的容積會在數分鐘後到達，因為高張的生理食鹽水也是膠體溶液，所以即使容積擴展的效果是立即發生的，但是會在15-75分鐘後再分佈。因此配合人工膠體溶液來延長輸液滯留在血管的效果，穩定血管的oncotic gradient。高張溶液以及膠體溶液的合併使用比起單獨使用其中一種輸液更能有效的重建血容，筆者建議總量給予4 ml/kg，以比例1:2的方式給予23.4% 高張生理食鹽水加上6%的Hetastarch。

在給予高張溶液後細胞會脫水，所以在給完高張溶液後再補充等張晶體溶液。輸液治療必須入和出相符。

2. 充氧以及換氣

大部分腦傷病患都會建議給予氧氣，由於降低氧氣傳遞是主要造成次級腦傷的原因。人醫研究發現腦傷病患伴隨缺氧會增加死亡率。氧合狀態需要靠呼吸速率、呼吸模式、粘膜舌頭顏色以及胸腔聽診來評估。血氧是觀察氧合狀況的其中一個方法，SpO₂>95%表示正常，反應PaO₂至少有80 mmHg；當SpO₂的數值小於89% (PaO₂<60 mmHg)，顯示有缺氧的情形，當SpO₂<75% (PaO₂<40 mmHg) 表示致死程度的缺氧。如果可以抽取動脈血作氣體分析，PaO₂需要維持>90 mmHg。另外血中Hb和血壓也會影響到氧合狀態。

給氧的方式可以由face-mask、鼻管、或是經氣管的留置針來給予。氧氣籠對於需要密集監控的病患比較不實用，因為無法提供密室來達到穩定的高氧環境。當用鼻管和經氣管留置針給50-100 ml/kg/min流量的氧氣大約為40%濃度。另外重要的一點，給氧的方式要是動物可以接受的方式，因為掙扎、焦躁和咳嗽等都會增加腦壓。

正常腦部最重要控制腦部血流以及腦部血容的因子就是PaCO₂。血漿中的CO₂會調節腦部血管的直徑，當高碳酸血症的時候會使得腦部血管舒張，讓過多的血液流入腦部使得腦壓增加。動脈血氣體分析是最準確監控PaCO₂的方法，不過靜脈血中的CO₂大約比PaCO₂高5 mmHg左右，也可以用竟賣血來測量。在插管病患身上可以看EtCO₂，不過會低估正確的PaCO₂數值。換氣差的病患會需要插管並給予機械式換氣。

過度換氣傳統上認為是降低腦壓的一個方法。過度換氣下降CO₂使得腦部血管收縮，因此降低腦部血容及腦壓。但是在腦傷病患下，即使只有輕微的低碳酸血症 (CO₂<34

mmHg) 也會造成過渡的血管收縮，造成全面性腦部血流下降並導致腦部灌注下降。低灌注的腦組織就有增加缺血性傷害發生的機會。適當地使用過度換氣可以改善嚴重腦部傷害的恢復，並至少不要造成醫源性的腦部缺血。積極的過度換氣在某些神經功能快速惡化的病患還是可以使用，但是不可以使PaCO₂小於30 mmHg。

初步顱內問題治療

1. 減少腦壓上升

維持頭部姿勢在15-30度可以在不影響腦部氧合狀況之下，增加腦部的靜脈回流進而減少腦部血容。可以將整個胸腔跟頭一起抬高避免彎折脖子，彎折脖子反而會使靜脈回流受阻。注意不要使用束口的頭套或是包紮、頸靜脈留置針，阻斷頸靜脈會增加腦壓。

2. 高滲透壓藥物

高滲透壓治療是腦傷病患腦壓增加的一個治療方式。Mannitol是滲透壓性利尿劑，因為使用此藥物還是有所風險，所以才會發明其他新的方法如高張生理食鹽水的治療方法。

Mannitol建議使用於有嚴重腦傷並且神經症狀正在惡化的病患，是第一線降低腦壓和改善腦部灌注壓力的藥物。建議劑量為0.5-1.5 g/kg慢推15-20分鐘。某篇研究顯示給予高劑量（約為1.4 g/kg）的治療方式比起低劑量（約為0.7 g/kg）更能顯著改善神經症狀。對於mannitol真正的機制目前仍有爭議。目前認為給予mannitol後會造成暫時性的血漿膨脹並降低血液濃稠度，這樣使得血管收縮來維持腦部血流，然後腦壓就會因為腦部血容下降而下降（不影響腦部血流狀況下）。對於腦壓最顯著的效應就是流變（rheologic）機制，是在給予之後立刻發生並持續大約75分鐘；滲透壓效果是在給予15-30分鐘後開始。在沒有受傷的腦部，mannitol會使得水分從腦部細胞內及間質跑到血管內，造成滲透壓性利尿效果，進而減少腦部水腫。這個效果會在給予後一小時達到高峰並維持6-8小時。然而在腦部受傷的病患這個機制會因為腦實質灌注下降而受限。Mannitol也曾被報導可以檢查自由基產生並減少次級腦不傷害。過去曾建議furosemide加上mannitol的合併使用；理論上認為furosemide會降低CSF製造且和mannitol會有協同作用，可以延長osmotic gradient並下降腦壓。但是近期的研究顯示當mannitol增加血漿滲透壓並減少受傷腦部的水含量時，加上furosemide並沒有任何幫助。給予mannitol (8 g/kg) 加上furosemide (8 mg/kg) 和只給mannitol的病患腦部含水量並無不同。因為缺乏證據以及會加劇低血容，furosemide的使用已經不建議使用於腦傷病患。

Mannitol在低血容病患不建議使用，因為伴隨的利尿效果會加劇脫水。Mannitol會增加血漿容積、腎臟血流以及GFR，在被過濾之後，它會將水分留在腎小管造成離子和水份的消耗。這也是為什麼在正常水合的動物使用mannitol會建議配合晶體溶液給予來預防脫水以及低血壓。

對於Mannitol給予可能會因為它的滲透壓效果加劇顱內出血的狀況，但是這樣的理論並沒有足夠的臨床證據可以證明，而且使用它的好處遠大於此理論性的風險，所以大多不予理會。另外一個被認為的缺點是reverse osmotic shift的觀念。當過長的使用mannitol（多次劑量或是持續給予）可能會累積在血管外並大於血管內的濃度，造成腦部水腫並增加腦壓。但是reverse osmotic shift在適當給予mannitol之下不太會發生。

高張生理食鹽水是另外一種高滲透壓藥物可以用來治療腦水腫及高腦壓。完整的BBB無法通過鈉和氯，高濃度的NaCl會使水分從腦部間質和細胞內往血管內去，減少腦部水分和腦壓。高張生理食鹽水給予也會藉由腦血管上皮細胞的脫水改善局部的腦部血流。上皮細胞水腫的消退使得血管直徑增加改善腦部血流使得腦壓下降，並增加腦部氧氣傳遞。高張生理食鹽水也可以減少腦部excitotoxicity，因為它增加excitatory amino acid（如：glutamate）的reuptake（回到細胞內），並減少polymorphonuclear cells黏在血管上造成的發炎反應。高張生理食鹽水的建議劑量還是備受爭議，目前建議的劑量包括4 ml/kg的7.5% NaCl或是5.3 ml/kg的3% NaCl，給予2-5分鐘；雖然體積膨脹的效果大約停留15-75分鐘，但對於將腦壓的好處可以維持更久。

高張生理食鹽水如果在慢性低鈉的病患會造成快速或嚴重的鈉離子增加，造成神經症狀如：意識改變、癲癇或是大腦脫水，這會造成精神沈鬱、虛弱、四肢不協調或是運動功能下降，甚至造成myoclonus以及感覺異常。所以低鈉血症的病患不可使用高張生理食鹽水。因為高張生理食鹽水的快速容積膨脹效果，它也有加劇心肺功能有問題的病患肺水腫或是挫傷的

問題；這些問題在mannitol使用上也一樣會有，甚至會比高張生理食鹽水更會加劇肺挫傷的症狀。

過去一些研究報導mannitol和高張生理食鹽水的比較，在等分子劑量的mannitol、3% NaCl和23.4% NaCl，發現在綿羊的大腦內出血模式下，使用23.4% NaCl對於降低腦壓最為顯著。

輔助治療

1. 血糖控制

在人醫認為高血糖會增加腦傷病患的死亡率以及神經功能恢復，正確的機制目前仍不明，認為可能在與sympatho-adrenal response有關，而高血糖的程度可能可以反映傷害的嚴重程度。高血糖會加劇腦傷後的次級傷害。

目前在獸醫研究上還沒有研究證實高血糖的程度和病患的恢復有顯著相關，使用insulin控制血糖也沒有文獻。但認為腦傷病患要盡量避免醫源性高血糖的狀況發生（如：給予類固醇）。

2. 低體溫

在人腦傷病患以及部分犬病患上已經有報導使用低溫治療的方法改善預後。目前低體溫減少次級傷害的機制目前仍不明。低體溫傳統上認為可以降低腦部代謝進而減少腦部水腫及腦壓。目前則認為低體溫可以降低excitatory neurotransmitters的釋放，也可以降低傷後發炎反應（減少cytokine釋放）以及保護BBB。

人醫臨床研究在嚴重腦傷病患用中等程度的低體溫（32-34度C）治療24小時，並和正常體溫並換作比較，認為對於治療時間以及神經恢復有顯著的改善；病患以冰包和鼻胃沖洗冰生理食鹽水的方式降溫，並維持24小時，之後以12小時慢慢回復體溫。但相反的，也有研究指出醫源性低體溫無法改善腦傷病患，此篇研究是維持體溫在33度C 48小時，低體溫的病患有較多的併發症，而對死亡率沒有任何改善。

低體溫的壞處在於凝血功能異常、增加感染的機會、低血壓、心搏過慢以及心律不整。大多併發症都是在嚴重低體溫（30度C以下）發生。目前仍認為低體溫對於腦傷的貓狗仍有好處，因為在高體溫（體溫調節中樞受傷、興奮、癲癇、疼痛及醫源性問題）會使得細胞代謝增加、血管舒張造成腦壓上升。

3. 類固醇

近期的人醫研究認為使用類固醇（例如：methylprednisolone）會增加腦傷病患的死亡率。類固醇會造成高血糖、免疫抑制、降低傷口癒合、胃潰瘍以及蛋白質的消耗。這些副作用使得目前人醫及獸醫接不建議腦傷病患使用類固醇。

內科治療還包括疼痛控制、癲癇控制以及營養提供等，都是控制腦傷病患很重要的一環。若有病患無法自主排尿，會需要人工擠尿或是放置導尿管來幫助排尿，但要注意是否有下泌尿道感染的情形。

影像檢查與手術治療

當病患對於內科治療沒有反應或是症狀惡化時會建議進行影像檢查，頭部X光可以顯示骨折的位置，但是有時無法提供對於臨床有意義的資訊，在人腦傷病患中，CT是最標準的影像檢查，因為掃描時間快速、可以清楚看見骨折的位置以及可能的出血。CT下和腦壓增加有關的異常包括硬膜下出血、蜘蛛膜下腔出血、腦內出血、腦內栓塞、廣泛性腦傷以及全面性腦水腫，這些通常會伴隨腦部組織的midline shifting以及腦室的壓迫。CT比起MRI較快且便宜，在獸醫上也是腦傷病患的首選，但在一篇犬隻研究中，發現MRI可以提供對於預後有關的關鍵資訊，因為MRI可以偵測腦部實質的傷害；該篇研究顯示當發現有midline shift以及腦室壓迫時的預後較差。

在獸醫決定是否要減壓手術會需要看CT和MRI的結果來決定是否進行手術，過去對於腦傷的控制手術佔很小的一部分，但在近期手術逐漸增加其重要性。建議手術的indication包括開

放性或是壓迫性的顱骨骨折、正在發生的出血、異物或是出血移除，或是對於內科治療沒有改善。

預後

腦傷病患可能的併發症包括凝血功能異常、肺炎、敗血症、暫時或永久性的中樞神經尿崩症以及癲癇。延遲性的癲癇可能會在數個月或數年後發生，因為glial scar形成。人醫嚴重腦傷病患的癲癇發生率約為4-42%，但在獸醫沒有報導。

腦傷病患的治療需要立即開始並積極處理，最終的目標是希望可以提供病患良好的生活品質。當及早發現系統性以及神經異常，許多病患是可以恢復良好的。狗貓對於大腦組織的缺損常常可以代償良好，所以不能以初期腦傷的症狀就倉促的給與預後。

預測每個病患的恢復是很困難的，在人有些預後因子可以使用，最重要的因子包括年齡、傷害的原因、Glasgow coma scale motor score、PLR以及CT檢查下是否有蜘蛛膜下腔出血。低血壓焊缺寫造成的次級傷害也是預後的重要資訊。血糖和prothrombin time也被認為是實驗室診斷的預後數值。而獸醫的預後因此則不足，MGCS在目前報導可能與48小時內的腦傷病患的存活率相關。MGCS預測若病患的分數有8（滿分18）則有50%的存活機會。這篇研究也發現性別、體重、年齡以及是否有骨折都和存活率無關。