ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

ΜΠΟΡΟΥΝ ΟΙ ΥΠΕΡΜΑΡΑΘΩΝΟΔΡΟΜΟΙ ΝΑ ΚΑΤΑΣΤΡΕΨΟΥΝ ΤΗΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΤΟΥΣ ΥΓΕΙΑ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ; ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΤΩΝ ΥΠΕΡΜΑΡΑΘΩΝΟΔΡΟΜΩΝ

Κατσαρλίνου Ελένη



Αθήνα, 2020



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Σκενδέρη Αικατερίνη (Επιβλέπουσα)
Καθηγήτρια Διατροφής και Μεταβολισμού Μακροσυστατικών και Μικροσυστατικών καθώς και Διαταραχών Ρύθμισης Ενέργειας και Μεταβολισμού, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Γιαννακούλια Μαρία
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Διατροφής και Διαιτητικής Συμπεριφοράς, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Νομικός Τζώρτζης
Επίκουρος Καθηγητής Βιοχημείας, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Η Κατσαρλίνου Ελένη δηλώνω υπεύθυνα ότι:

1) Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.

2) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

Αφιερωμένη στην μητέρα μου,

που αποτέλεσε στήριγμα και

έμπνευση για εμένα, καθ' όλη την

έως τώρα πορεία μου.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας τη συγγραφή της πτυχιακής μου μελέτης θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια αυτής της εργασίας, την κυρία Σκενδέρη Αικατερίνη, για την ευκαιρία που μου έδωσε να συνεργαστούμε πάνω σε ένα πολύ ενδιαφέρον για εμένα θέμα, αλλά και για την πολύτιμη βοήθεια και την καθοδήγηση που μου παρείχε για το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου και ιδιαίτερα τη μητέρα μου για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, καθώς και για την υποστήριξη που μου προσέφερε σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη στα Ελληνικά 7
ABSTRACT 8
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ 9
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ 10
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ 11
ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 12
ΕΣΑΓΩΓΗ 12
1. ΥΠΕΡΜΑΡΑΘΩΝΙΟΣ - ΣΠΑΡΤΑΘΛΟΝ 12
1.1 Ο ΥΠΕΡΜΑΡΑΘΩΝΙΟΣ 12
1.2 ΣΠΑΡΤΑΘΛΟΝ – ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ 13
1.3 Η ΔΙΑΔΡΟΜΗ 15
2. ΦΛΕΓΜΟΝΗ 16
2.1 ΟΞΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ 16
2.2 ΕΠΑΓΩΓΕΙΣ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ 16
Εξωγενείς επαγωγείς της φλεγμονής 17
Ενδογενείς επαγωγείς της φλεγμονής 18
2.3 ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΣΗΣ 20
2.4. ΡΥΘΜΙΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΣΗΣ 22
Ρύθμιση άλλων μεταβολών της οξείας φάσης από φλεγμονώδεις κυτταροκίνες 23
2.5 ΠΩΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΕΙ Η ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΣΗΣ 25
2.6 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΥΠΕΡΜΑΡΑΘΩΝΙΟΥ ΣΤΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ 28
Υπερβολική Άσκηση 28
Ενδοθηλιακή λειτουργία 29
Ανοσοποιητικό σύστημα 30
2.6 ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΜΑΡΑΘΩΝΙΟΣ 31
2.7 ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗ 32
3. ΥΠΕΡΜΑΡΑΘΩΝΙΟΣ ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΥΓΕΙΑ 33
3.1 Ο ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ 33
Στέλεχος 34
Παρεγκεφαλίδα 34
Πρόσθιος εγκέφαλος 35
3.2 Η ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟΑΓΓΕΙΑΚΗ ΥΓΕΙΑ 37
3.3 ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ – ΑΙΤΙΟ ΤΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ 38
3.4. Η ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ 40
3.5 Η ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΣΤΙΣ ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ 42

3.6. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ 43
Λιποκαλίνη που σχετίζεται με την ζελατινάση σε ουδετερόφιλα ορού 43
Παράγοντας νέκρωσης όγκων-α 45
Ειδική ενολάση νευρώνα 45
D-διμερές 47
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 49
1.ΣΚΟΠΟΣ 49
2.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ 49
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 51
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ 57

Περίληψη στα Ελληνικά

ΣΚΟΠΟΣ: Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι η διερεύνηση και η παρουσίαση της επίδρασης της συμμετοχής στον υπερμαραθώνιο "Σπάρταθλον'', στην εγκεφαλική υγεία μέσω της ανάπτυξης φλεγμονής.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Το δείγμα της μελέτης αποτελείται από 14 άνδρες αθλητές, οι οποίοι ολοκλήρωσαν των υπερμαραθώνιο αγώνα «Σπάρταθλον». Η διαδρομή που διένυσαν είχε αφετηρία την Αθήνα και τερματισμό την Σπάρτη. Έγινε λήψη αίματος 1-2 μέρες πριν τον αγώνα (t_o), αμέσως μετά τον τερματισμό (t_1) και 36-48 ώρες μετά τον αγώνα (t_2).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων, βρέθηκε ότι οι δείκτες CRP και sTNFR1 παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μεταβολή ανάμεσα στις χρονικές στιγμές t_o, t_1 και t_2. Επίσης η NSE βρέθηκε να παρουσιάζει σημαντική μεταβολή ανάμεσα στις μετρήσεις της t_o και της t_1, καθώς και ανάμεσα στην t_1 και την t_2, ενώ δεν βρέθηκε σημαντική σχέση ανάμεσα στις μετρήσεις της t_o και t_2. Η μεταβολή της NGAL ήταν σημαντική μόνο μεταξύ των μετρήσεων της t_1 και t_2. Τέλος για το DDMER δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική μεταβολή

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι υψηλές απαιτήσεις αυτού του αγωνίσματος, μπορεί να οδηγήσουν σε βλάβη σε ιστούς και όργανα του αθλητή, με αποτέλεσμα να αναπτύσσεται φλεγμονή. Συνέπεια αυτής της φλεγμονής, είναι η αύξηση κάποιων φλεγμονωδών δεικτών που σχετίζονται με την υγεία του εγκέφαλου.

ABSTRACT

PURPOSE: The purpose of this study is to investigate and present the effect of participation in ultramarathon ''Spartathlon", in the cerebral health through the development of inflammation.

METHODS: The sample of the study consists of 14 male athletes, who completed the "Spartathlon" ultra-marathon, running from Athens to Sparta. Blood samples were taken 1-2 days before the race (t_o), immediately after the finish (t_1) and 36-48 hours post-race (t_2).

RESULTS: From the statistical analysis of the data, it was found that the CRP and sTNFR1 showed a statistically significant change between the time t_o, t_1 and t_2. The NSE was also found to show a significant difference between the measurements of t_o and t_1, as well as between t_1 and t_2, while no significant relationship was found between the measurements of t_o and t_2. The change in NGAL was significant only between the t_1 and t_2 measurements. Finally, no statistically significant change was observed for DDMER.

CONCLUSIONS: The high demands of this sport can lead to tissues injury and organ damage of the athlete, resulting in the development of inflammation. The consequence of this inflammation is an increase in some inflammatory markers related to brain health.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικ.1. Χάρτης διαδρομής του «Σπάρταθλον»……σ.14

Εικ.2. Οι 4 υποδιαιρέσεις του εγκεφάλου ……..σ.32

Εικ.3. Τα εγκεφαλικά ημισφαίρια……σ.34

Εικ.4. Η εξέλιξη αθηρωματικών πλακών……σ.38

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίν.1: Σημεία ελέγχου του «Σπάρταθλον Σημεία ελέγχου και χρονικοί περιορισμοί του αγώνα «Σπάρταθλον»……σ.14

Πίν.2: Μέσος όρος και τυπική απόκλιση της ηλικίας και των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών των αθλητών……σ.48

Πιν.3: Στατιστική συσχέτιση μεταξύ των μέσων όρων των τιμών ανά χρονική στιγμή……σ.55

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AGEs	Ανώτερα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης
AD	Νόσος του Alzheimer
ALS	Πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση
CRP	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
CSF	Εγκεφαλονωτιαίο υγρό
DDMR	D-διμερές
EAE	Αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα
HD	Νόσος του Huntington
ICAM-1	Ενδοκυτταρικό μόριο προσκόλλησης -1
IFN-γ	Ιντερφερόνη-γ
IGF-I	Ινσουλινομιμητικός αυξητικός παράγοντας Ι
IL-1	Ιντερλευκίνη 1
IL-1β	Ιντερλευκίνη-1β
IL-6	Ιντερλευκίνη 6
IL-8	Ιντερλευκίνη-8
LPS	Λιποπολυσακχαρίτες
NF-κB	Πυρηνικός παράγοντας-κΒ
NGAL	Λιποκαλίνη συνδεδεμένη με ουδετερόφιλη ζελατινάση
NP4	Ουδετερόφιλη πρωτεϊνάση 4
NSE	Ειδική ενολάση νευρώνα
PAMPs	Μοριακά πρότυπα που σχετίζονται με παθογόνα
PD	Νόσος του Parkinson
ROS	Αντιδραστικές μορφές οξυγόνου
SCI	Οξύς τραυματισμός του νωτιαίου μυελού
sTNFR-1	Διαλυτός πρωτεϊνικός υποδοχέας του TNF-1
TGF-β	Μεταμορφωτικός αυξητικός παράγοντας β
TIA	Παροδική ισχαιμική προσβολή
TLRs	Υποδοχείς τύπου toll
VCAM-1	Μόριο προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων-1
Αβ	Αμυλοειδές-β
ATP	Τριφωσφορική αδενοσίνη
ΚΝΣ	Κεντρικό νευρικό σύστημα
NO	Μονοξείδιο αζώτου
TNF-a	Παράγοντας νέκρωσης όγκου α

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΣΑΓΩΓΗ

Η ιστορία των αγώνων υπεραποστάσεων μπορεί να ανιχνευθεί δύο εκατομμύρια χρόνια πριν, όταν το είδος του ανθρώπου άρχισε να εξελίσσεται και να εξερευνά. Χωρίς την πολυτέλεια των ρολογιών ή των δεικτών απόστασης, μπορεί κανείς να φανταστεί πόσο μακριά ταξίδευαν οι πρώτοι αθλητές πριν σταματήσουν. Τις τελευταίες δεκαετίες, οι αγώνες μεγαλύτεροι από την απόσταση του κλασικού μαραθωνίου έχουν γνωρίσει μεγάλη δημοτικότητα. Με την αύξηση του αριθμού των αγώνων αλλά και των δρομέων που καταφέρνουν να ολοκληρώσουν τη διαδρομή, οι υπερμαραθώνιοι γίνονται όλο και πιο ενδιαφέροντες για την επιστημονική έρευνα.

1. ΥΠΕΡΜΑΡΑΘΩΝΙΟΣ - ΣΠΑΡΤΑΘΛΟΝ

1.1 Ο ΥΠΕΡΜΑΡΑΘΩΝΙΟΣ

Να τονίσουμε ότι υπερμαραθώνιος θεωρείται ο οποιοσδήποτε αγώνας δρόμου όπου η διαδρομή είναι μεγαλύτερη από το παραδοσιακό μήκος αγώνα ενός μαραθωνίου 42.195 Km. Ο μικρότερος υπερμαραθώνιος είναι ο αγώνας των 50 Km. Ένας υπερμαραθώνιος μπορεί επίσης να οριστεί ως διαγωνισμός που έχει 6 ώρες διάρκεια ή περισσότερο [1]**.** Οι υπερμαραθώνιοι εκτελούνται ως διαδρομές περιορισμένης απόστασης που μετρούνται σε km ή μίλια ή ως χρονικά περιορισμένα γεγονότα που υπολογίζονται σε ώρες ή ημέρες. Οι υπερμαραθώνιοι που πραγματοποιούνται συχνότερα, διεξάγονται ως γεγονότα περιορισμένης αποστάσεως και είναι οι αγώνες των 50 Km., 100 Km, 50 μιλίων και 100 μιλίων**.** Επιπλέον, υπάρχουν ποικίλοι αγώνες διαφορετικών αποστάσεων, με τους μακρύτερους μέχρι τα 1.000 Km για αγώνες που μετρούνται σε χιλιόμετρα και 3.100 μίλια για αγώνες σε μίλια. Σε χρονικά περιορισμένους υπερμαραθωνίους, οι δρομείς ανταγωνίζονται κυρίως κατά τη διάρκεια των 6, 12, 24, 48, 72 ωρών, 6 και 10 ημερών. Οι υπερμαραθώνιοι περιλαμβάνουν επίσης αγώνες πολλαπλών σταδίων, όπως η διέλευση χωρών ή ακόμα και ηπείρων. Ο μακρύτερος επίσημος υπερμαραθώνιος στον κόσμο, ο οποίος πραγματοποιείται τακτικά, είναι ο "Αυτοκρατορικός διαγωνισμός 3.100 χιλιομέτρων" που καλύπτει τη συνολική απόσταση 3.100 μίλια (4.989 Km)

[2]. Στην Ελλάδα ο πιο γνωστός υπερμαραθώνιος που διοργανώνεται κάθε Σεπτέμβρη είναι το Σπάρταθλον, μια διαδρομή 250 χιλιομέτρων Αθήνα-Σπάρτη.

1.2 ΣΠΑΡΤΑΘΛΟΝ – ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Το αγώνισμα του Σπάρταθλου είναι άρρηκτα συνδεδεμένο με την αρχαία ελληνική ιστορία. Η ιδέα για τη διεξαγωγή του αγώνα αυτού ανήκει στον Βρετανό Σμήναρχο της RAF, John Foden, και πηγάζει από την αφήγηση του Ηρόδοτου για την μάχη του Μαραθώνα. Σύμφωνα με τον Ηρόδοτο, το 490π.Χ., κατά τη διάρκεια της μάχης, ο Φειδιππίδης, ένας Αθηναίος αγγελιοφόρος, στάλθηκε στην Λακωνία της Πελοποννήσου για να ζητήσει βοήθεια από τους Σπαρτιάτες και να τους ειδοποιήσει για την Περσική εισβολή. Ο Φειδιππίδης έφτασε στη Σπάρτη «την επομένη της αναχώρησής του», γράφει ο Ηρόδοτος.

Διαβάζοντας λοιπόν την ιστορία που διηγείται ο Ηρόδοτος, ο John Foden, ελληνολάτρης και μελετητής της Αρχαίας Ελληνικής ιστορίας, αναρωτήθηκε εάν το κατόρθωμα του Φειδιππίδη είναι εφικτό από έναν σύγχρονο άνθρωπο. Έτσι το 1982 ο Foden, όντας συμπτωματικά και δρομέας μεγάλων αποστάσεων, αποφάσισε να εκτελέσει ο ίδιος τη δοκιμασία αυτή, δηλαδή να διανύσει 250km Αθήνας-Σπάρτης σε 2 μέρες. Μαζί με τέσσερες συναδέλφους του της RAF, που ήταν και αυτοί δρομείς, έρχεται στην Αθήνα το φθινόπωρο του 1982 όπου καταστρώνουν τον σχεδιασμό της πλησιέστερης προς την περιγραφή του Ηρόδοτου διαδρομής. Στις 8 Οκτωβρίου ξεκινούν την περιπέτεια για να δουν αν ο άθλος αυτός που μέχρι τότε ακουγόταν σαν θρύλος, μπορεί να γίνει στην πραγματικότητα. Την επομένη, 9 Οκτωβρίου, μετά από 36 ώρες ο John Foden φτάνει στη Σπάρτη μπροστά στο άγαλμα του Λεωνίδα. Ο συνάδελφος του John Scholten είχε φτάσει μισή ώρα νωρίτερα και τέλος ο John MacArthy τερματίζει σε χρόνο λιγότερο από 40 ώρες. Απέδειξε λοιπόν πως ο Ηρόδοτος είχε δίκιο.

Έχοντας εκπληρώσει το κατόρθωμα του Φειδιππίδη, ο John Foden άρχισε να οραματίζεται την καθιέρωση ενός αγώνα δρόμου που θα προσκαλούσε δρομείς μεγάλων αποστάσεων από όλο τον κόσμο, για να αγωνιστούν στη διαδρομή αυτή των 250km Αθήνας-Σπάρτης. Η ιδέα του πήρε άμεσα μεγάλη διάσταση και συγκίνησε πολλούς αθλητές, με αποτέλεσμα τη διεξαγωγή του Α’ Διεθνούς «Σπάρταθλον» το 1983 όπου συμμετείχαν 45 δρομείς από 11 χώρες και την Ελλάδα. Ένα χρόνο μετά, χάρη στην μεγάλη απήχηση και την επιτυχία που είχε ο αγώνας, ιδρύεται ο

Διεθνείς Σύνδεσμος Σπάρταθλον και από τότε ο αγώνας οργανώνεται κάθε Σεπτέμβρη, την ίδια εποχή που πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά αυτή η διαδρομή από τον Φειδιππίδη.

Σήμερα το «Σπάρταθλον» αποτελεί ένα από τα σπουδαιότερα αγωνίσματα παγκοσμίως. Κορυφαίοι αθλητές από την Αυστραλία και την Ιαπωνία μέχρι τον Καναδά και τις Η.Π.Α., συμπεριλαμβανομένων φυσικά και των περισσοτέρων χωρών της Ευρώπης καταφθάνουν στην Αθήνα κάθε χρόνο για να αγωνιστούν και να τιμήσουν την μεγάλη ιστορία αυτού του αγώνα. Κατά τη διάρκεια του αγώνα οι συμμετέχοντες έρχονται αντιμέτωποι με πολλές δυσκολίες. Η διαδρομή περιλαμβάνει δύσβατους δρόμους, λασπώδη μονοπάτια, αμπελώνες και ελαιώνες, και απότομες πλαγιές. Θεωρείται ένα από τα δυσκολότερα αγωνίσματα στον κόσμο. Τη μεγαλύτερη πρόκληση αποτελεί η ανάβαση του Παρθενίου Όρους το οποίο είναι γεμάτο βράχια και θάμνους, χωρίς να υπάρχει κάποιο μονοπάτι, ενώ οι ισχυροί άνεμοι και η θερμοκρασία, που μπορεί να φτάσει κάτω από τους 4 °C, κάνουν τη ανάβαση ακόμα πιο δυσχερή. Εκεί λέγεται ότι ο Φειδιππίδης συνάντησε τον θεό Πάνα! Στη συνέχεια της διαδρομής λίγο πριν τη Σπάρτη, στο σημείο της κορυφής του βουνού, που είναι και το πλέον εξαντλητικό, οι δρομείς συναντούν μεγάλες ανηφόρες και απότομες κατηφόρες. Εκεί ακόμα και οι άριστα προπονημένοι αθλητές το πιθανότερο είναι ότι θα αρχίσουν να εμφανίζουν παραισθήσεις και να χάσουν την επαφή με την πραγματικότητα, συνεχίζοντας με ότι απόθεμα ενέργειας τους έχει απομείνει και με απόλυτη προσήλωση στην πορεία προς το άγαλμα του Λεωνίδα στη Σπάρτη.

Συνήθως, λιγότερο από το ένα τρίτο των αθλητών καταφέρνει να τερματίσει. Οι δρομείς γνωρίζουν πολύ καλά πως η ιδέα της κατάκτησης ενός ρεκόρ είναι ουτοπική σε έναν τέτοιο αγώνα. Η βασική τους επιδίωξη είναι η ολοκλήρωση της διαδρομής μέσα σε 36 ώρες, και σύμφωνα με τα λόγια αθλητών που έχουν καταφέρει να φτάσουν στη Σπάρτη, το συναίσθημα είναι απερίγραπτο. Το Σπάρταθλον είναι μια προσωπική εμπειρία αλλά και όνειρο κάθε αθλητή που λαμβάνοντας μέρος στον αγώνα, καταφέρνει να αναβιώσει ένα αξιοσημείωτο γεγονός της αρχαία ιστορίας της Ελλάδας, μέσα από μια υπεράνθρωπη προσπάθεια και πολλές δοκιμασίες με μοναδική ανταμοιβή ένα στεφάνι ελιάς και λίγο νερό που προσφέρει μια νεαρή Σπαρτιάτισσα σε όσους κατορθώνουν να ολοκληρώσουν τη διαδρομή έως τη Σπάρτη.

Έτσι το Σπάρταθλον, χωρίς να ενδίδει στην τάση για εμπορευματοποίηση του αθλητικού ιδεώδους που χαρακτηρίζει την εποχή μας, παραμένει βαθιά προσηλωμένο στο Ολυμπιακό πνεύμα. Γι' αυτό το Σπάρταθλον είναι μοναδικό στον κόσμο[3].

1.3 Η ΔΙΑΔΡΟΜΗ

Η διαδρομή του Σπάρταθλον διεξάγεται από σημείο σε σημείο, η ανύψωση ποικίλει από την επιφάνεια της θάλασσας μέχρι τα 1.200 μέτρα, πάνω σε ασφαλτοστρωμένο δρόμο, αμαξόδρομο και βουνίσια μονοπάτια. Σταθμοί βοήθειας είναι τοποθετημένοι κάθε τρία έως πέντε χιλιόμετρα και είναι εφοδιασμένοι με τροφή, νερό και άλλα αναψυκτικά καθώς επίσης και τα προσωπικά είδη των αθλητών. Ο αγώνας διεξάγεται κάτω από αστυνομική και ιατρική επίβλεψη με γιατρούς, φυσιοθεραπευτές και ασθενοφόρα που είναι διαθέσιμα καθόλη την 36ωρη διάρκεια του αγώνα.



Εικόνα 1: Χάρτης διαδρομής του «Σπάρταθλον»

Ο αγώνας είναι πολύ απαιτητικός, όχι μόνο λόγω της απόστασης, αλλά για τις χρονικές απαιτήσεις περάσματος των σημείων ελέγχου καθώς και τις καιρικές συνθήκες. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι κάθε ένα από τα σημεία ελέγχου έχει τους δικούς του χρονικούς περιορισμούς και ο δρομέας θα πρέπει να φθάσει πριν από τον επίσημο χρόνο κλεισίματος διότι διαφορετικά θα αποκλειστεί από τον αγώνα. Για να μπορέσει να σχεδιάσει αποτελεσματικά την πορεία του είναι χρήσιμο να δει τον αγώνα κατά τη σειρά των τομέων, όπως εμφανίζονται στον πίνακα που ακολουθεί[4]:

Τομείς Αγώνα	Σημεία ελέγχου	Απόσταση από Αθήνα	Κλείσιμο Τελευταίου Σημείου Ελέγχου	Συνολική Απόσταση Τομέα	Μέγιστος Χρόνος για τον Τομέα
ΑΘΗΝΑ -ΚΟΡΙΝΘΟΣ	0 – 22	81 ΧΛΜ	16:30 ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ	81 ΧΛΜ	9:30 ΩΡΕΣ
ΚΟΡΙΝΘΟΣ -ΝΕΜΕΑ	22 – 35	124 ΧΛΜ	23:00 ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ	43 ΧΛΜ	6:30 ΩΡΕΣ
ΝΕΜΕΑ - ΛΥΡΚΕΙΑ	35 – 43	148,4 ΧΛΜ	03:30 ΣΆΒΒΑΤΟ	24,5 ΧΛΜ	4:00 ΩΡΕΣ
ΛΥΡΚΕΙΑ - ΝΕΣΤΑΝΗ	43 – 52	172 ΧΛΜ	07:30 ΣΆΒΒΑΤΟ	23,5 ΧΛΜ	4:30 ΩΡΕΣ
ΝΕΣΤΑΝΗ - ΤΕΓΕΑ	52 – 60	195 ΧΛΜ	11:00 ΣΆΒΒΑΤΟ	23 ΧΛΜ	3:30 ΩΡΕΣ
ΤΕΓΕΑ - ΣΠΑΡΤΗ	60 – 75	245,3 ΧΛΜ	19:00 ΣΆΒΒΑΤΟ	50,3 ΧΛΜ	8:00 ΩΡΕΣ

Πίνακας 1: Σημεία ελέγχου και χρονικοί περιορισμοί του αγώνα «Σπάρταθλον»

2. ΦΛΕΓΜΟΝΗ

2.1 ΟΞΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Η φλεγμονή είναι μια προσαρμοστική απόκριση που προκαλείται από ερεθίσματα και καταστάσεις, όπως είναι η μόλυνση και ο τραυματισμός ιστού. Έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην κατανόηση των κυτταρικών και μοριακών συμβάντων που εμπλέκονται στην οξεία φλεγμονώδη απόκριση στη μόλυνση και, σε μικρότερο βαθμό, στον τραυματισμό των ιστών, ενώ, τα συμβάντα που οδηγούν σε τοπική χρόνια φλεγμονή, ιδιαίτερα σε χρόνιες λοιμώξεις και αυτοάνοσες ασθένειες, είναι εν μέρει κατανοητά. Πολύ λιγότερα γνωστά, είναι ωστόσο, οι αιτίες και οι μηχανισμοί της συστημικής χρόνιας φλεγμονής, η οποία εμφανίζεται σε μια ευρεία ποικιλία ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 και των καρδιαγγειακών παθήσεων. Αυτές οι χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις δεν φαίνεται να προκαλούνται από τους κλασικούς υποκινητές της φλεγμονής (λοίμωξη και τραυματισμός), αλλά φαίνεται να σχετίζονται με τη δυσλειτουργία του ιστού: δηλαδή, με την ομοιοστατική ανισορροπία ενός από τα πολλά φυσιολογικά συστήματα που δεν σχετίζονται άμεσα λειτουργικά με την άμυνα του ξενιστή ή την επισκευή ιστών[5].

Θεωρείται γενικά ότι η ελεγχόμενη φλεγμονώδης απόκριση είναι ευεργετική (για παράδειγμα, στην παροχή προστασίας έναντι λοίμωξης), αλλά μπορεί να καταστεί επιζήμια εάν δεν ρυθμιστεί (για παράδειγμα, προκαλώντας σηπτικό σοκ). Έτσι, η παθολογική κατάσταση της φλεγμονής θεωρείται ότι έχει ένα φυσιολογικό αντίστοιχο. Ωστόσο, ενώ η φυσιολογική λογική της φλεγμονής που προκαλείται από τη μόλυνση είναι σαφής, πολλοί άλλοι τύποι φλεγμονώδους απόκρισης είναι γνωστοί μόνο σε παθολογικά περιβάλλοντα και δεν υπάρχει σαφής κατανόηση των φυσιολογικών τους ομολόγων. Δεν είναι καν σαφές εάν υπάρχει κάποιο φυσιολογικό αντίστοιχο για ορισμένες φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως η ουρική αρθρίτιδα και η παχυσαρκία. Ανεξάρτητα από την αιτία, η φλεγμονή πιθανώς εξελίχθηκε ως προσαρμοστική απόκριση για την αποκατάσταση της ομοιόστασης [5].

2.2 ΕΠΑΓΩΓΕΙΣ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

Η φλεγμονώδης απόκριση συντονίζεται από ένα μεγάλο εύρος διαμεσολαβητών που σχηματίζουν σύνθετα ρυθμιστικά δίκτυα. Για την ανατομή αυτών των πολύπλοκων δικτύων,

είναι χρήσιμο να τοποθετηθούν αυτά τα σήματα σε λειτουργικές κατηγορίες και να γίνει διάκριση μεταξύ των επαγωγέων και των μεσολαβητών της φλεγμονής. Οι επαγωγείς είναι τα σήματα που ξεκινούν τη φλεγμονώδη απόκριση. Ενεργοποιούν εξειδικευμένους αισθητήρες, οι οποίοι στη συνέχεια προκαλούν την παραγωγή συγκεκριμένων ομάδων μεσολαβητών. Οι μεσολαβητές, με τη σειρά τους, αλλάζουν τις λειτουργικές καταστάσεις των ιστών και των οργάνων (που είναι οι παράγοντες που προκαλούν φλεγμονή) με τρόπο που τους επιτρέπει να προσαρμοστούν στις συνθήκες που υποδεικνύει ο συγκεκριμένος επαγωγέας της φλεγμονής. Έτσι, ένα γενικό φλεγμονώδες «μονοπάτι» αποτελείται από επαγωγείς, αισθητήρες, μεσολαβητές και τελεστές, με κάθε συστατικό να καθορίζει τον τύπο της φλεγμονώδους απόκρισης. Οι επαγωγείς της φλεγμονής μπορεί να είναι εξωγενείς και ενδογενείς

Εξωγενείς επαγωγείς της φλεγμονής

Οι εξωγενείς επαγωγείς μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο ομάδες, τους μικροβιακούς και τους μη μικροβιακούς. Υπάρχουν, με τη σειρά τους, δύο κατηγορίες μικροβιακού επαγωγέα: τα μοριακά πρότυπα που σχετίζονται με παθογόνα (PAMP) και οι μολυσματικοί παράγοντες . Η πρώτη τάξη μικροβιακού επαγωγέα, τα PAMPs, είναι ένα περιορισμένο και καθορισμένο σύνολο συντηρημένων μοριακών μοτίβων που φέρεται από όλους τους μικροοργανισμούς μιας δεδομένης κατηγορίας (είτε παθογόνος είτε κοινός) [6]. Τα PAMPs ορίζονται με την έννοια ότι ο ξενιστής έχει αναπτύξει ένα αντίστοιχο σύνολο υποδοχέων (γνωστοί ως υποδοχείς αναγνώρισης προτύπου) που ανιχνεύουν την παρουσία τους.

Η δεύτερη κατηγορία μικροβιακού επαγωγέα περιλαμβάνει μια ποικιλία μολυσματικών παραγόντων και επομένως περιορίζεται στα παθογόνα. Σε αντίθεση με τα PAMPs, δεν ανιχνεύονται άμεσα από ειδικούς υποδοχείς. Αντίθετα, οι επιδράσεις της δραστηριότητάς τους, ιδίως οι δυσμενείς επιπτώσεις τους στους ιστούς ξενιστές, είναι υπεύθυνες για την πρόκληση της φλεγμονώδους απόκρισης. Οι τυπικές δραστηριότητες των μολυσματικών παραγόντων μπορούν να ανιχνευθούν από εξειδικευμένους αισθητήρες. Για παράδειγμα, οι εξωτοξίνες που σχηματίζουν πόρους και παράγονται από τα Gram+ βακτήρια ανιχνεύονται από το φλεγμονόσωμα NALP3, που είναι ευαίσθητο στην εκροή ιόντων K + που προκύπτει από σχηματισμό των πόρων [5].

Πρέπει να τονιστεί ότι οι μικροβιακοί επαγωγείς της φλεγμονής δεν προέρχονται απαραίτητα από παθογόνα. Τα κοινά βακτήρια παρέχουν μια σημαντική πηγή επαγωγών φλεγμονής που ανιχνεύονται από τους TLRs (Toll-like receptors). Στη συνέχεια η ενεργοποίηση των TLR από αυτά τα βακτήρια καταστέλλεται ενεργά με πολλούς μηχανισμούς [7].

Στους εξωγενείς επαγωγείς φλεγμονής μη μικροβιακής προέλευσης ανήκουν τα αλλεργιογόνα, τα ερεθιστικά, τα ξένα σώματα και οι τοξικές ενώσεις. Ορισμένα αλλεργιογόνα ανιχνεύονται επειδή μιμούνται τη λοιμογόνο δράση των παρασίτων. Άλλοι μπορούν να δράσουν ως ερεθιστικά στα βλεννογόνα επιθήλια. Η φλεγμονώδης απόκριση που προκαλείται και από τους δύο τύπους αλλεργιογόνου είναι σε μεγάλο βαθμό παρόμοια επειδή η άμυνα κατά των παρασίτων και των περιβαλλοντικών ερεθιστικών βασίζεται στην αποβολή και την κάθαρση που προκαλείται από τα βλεννογόνα επιθήλια. Οι αισθητήρες αλλεργιογόνων είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστοι. Τα ξένα σώματα είναι άπεπτα σωματίδια τα οποία, είτε είναι πολύ μεγάλα για να φαγοκυτταρωθούν, είτε προκαλούν βλάβη της φαγοσωματικής μεμβράνης των μακροφάγων. Τα σωματίδια πυριτίας (Silica) και αμιάντου είναι διαβόητα παραδείγματα ξένων σωμάτων που προκαλούν φλεγμονώδη απόκριση [5].

Ενδογενείς επαγωγείς της φλεγμονής

Οι ενδογενείς επαγωγείς της φλεγμονής είναι σήματα που παράγονται από κατεστραμμένους ή αλλιώς δυσλειτουργικούς ιστούς και ιστούς επηρεασμένους από το οξειδωτικό στρες. Η ταυτότητα και τα χαρακτηριστικά αυτών των σημάτων είναι ελάχιστα καθορισμένα. Αλλά πιθανώς ανήκουν σε διάφορες λειτουργικές τάξεις ανάλογα με τη φύση και τον βαθμό των ανωμαλιών των ιστών για τις οποίες αναφέρουν [5].

Κατά τη διάρκεια του κυτταρικού θανάτου, για παράδειγμα, η ακεραιότητα της πλασματικής μεμβράνης διακόπτεται, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ορισμένων κυτταρικών συστατικών (ATP, ιόντα K, ουρικό οξύ, κα). Τα συστατικά αυτά μέσω διάφορων μηχανισμών επάγουν την διαδικασία της φλεγμονής [5].

Σε ανέπαφους ιστούς, τα επιθηλιακά κύτταρα και τα μεσεγχυματικά κύτταρα διαχωρίζονται κανονικά μεταξύ τους από τη βασική μεμβράνη. Η διακοπή αυτού του φραγμού οδηγεί σε «μη προγραμματισμένες» επιθηλιακές-μεσεγχυματικές αλληλεπιδράσεις. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις υποδηλώνουν την παρουσία βλάβης στους ιστούς και συνεπώς ξεκινούν αποκρίσεις επισκευής ιστού, αλλά ο τρόπος με τον οποίο αυτές οι ανώμαλες αλληλεπιδράσεις γίνονται αντιληπτές

είναι ελάχιστα κατανοητός. Τα επιθηλιακά κύτταρα της επιφάνειας του ιστού διαχωρίζουν τα εσωτερικά διαμερίσματα από το εξωτερικό περιβάλλον. Σε όργανα, όπως το έντερο, που αποικίζονται φυσιολογικά από μικροοργανισμούς, η διάσπαση του επιθηλιακού φραγμού δίνει στους μικροοργανισμούς αυτούς πρόσβαση στα TLRs σε μακροφάγα που βρίσκονται στη βασική μεμβράνη, με αποτέλεσμα την επαγόμενη από TLR απόκριση επιδιόρθωσης του ιστού στο έντερο [5].

Τέλος, η βλάβη στο αγγειακό ενδοθήλιο η βλάβη στο αγγειακό ενδοθήλιο επιτρέπει στις πρωτεΐνες και τα αιμοπετάλια του πλάσματος να αποκτήσουν πρόσβαση σε εξωαγγειακούς χώρους. Ένας βασικός ρυθμιστής της φλεγμονής που προέρχεται από το πλάσμα, ο παράγοντας Hageman (παράγοντας XII), ενεργοποιείται με την επαφή με κολλαγόνο και άλλα συστατικά της εξωκυττάριου χώρου. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας Hageman δρα ως αισθητήρας αγγειακής βλάβης και ξεκινά τα τέσσερα πρωτεολυτικούς συστήματα που δημιουργούν φλεγμονώδεις μεσολαβητές: το σύστημα καλλικρεΐνηςς-κινίνης, το σύστημα πήξης, το ινωδολυτικό σύστημα και το σύστημα του συμπληρώματος. Τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται επίσης μέσω επαφής με κολλαγόνο και παράγουν διάφορους φλεγμονώδεις μεσολαβητές, συμπεριλαμβανομένων των θρομβοξάνων και της σεροτονίνης [5].

Μέχρι στιγμής έχουν αναφερθεί ενδογενείς επαγωγείς της φλεγμονής που συμμετέχουν στην οξεία φλεγμονώδη απόκριση στον τραυματισμό των ιστών. Άλλη μια κατηγορία επαγωγέων αφορά περισσότερο την χρόνια φλεγμονή. Αυτή περιλαμβάνει κρυστάλλους ουρικού νατρίου και διυδρικού πυροφωσφορικού ασβεστίου, AGEs (advanced glycation end products) και οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες (όπως λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας και λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας). Ο σχηματισμός τέτοιων κρυστάλλων διευκολύνεται σε ορισμένους συνδετικούς ιστούς, οι οποίοι παρέχουν μια κατάλληλη επιφάνεια για κρυσταλλική πυρήνωση. Ο σχηματισμός κρυστάλλων όξινου ουρικού νατρίου και διυδρικού πυροφωσφορικού ασβεστίου στις αρθρώσεις και στους περιαρθρικούς ιστούς, για παράδειγμα, είναι υπεύθυνος για τις φλεγμονώδεις καταστάσεις που είναι γνωστές ως ουρική αρθρίτιδα και ψευδουρική αρθρίτιδα αντίστοιχα. Όταν αυτοί οι κρύσταλλοι φτάσουν σε ένα ορισμένο μέγεθος, ανιχνεύονται από μακροφάγα και αντιμετωπίζονται ουσιαστικά με τον ίδιο τρόπο όπως τα ξένα σώματα. Η φαγοκυττάρωση αυτών των σωματιδίων ενεργοποιεί την ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος NALP3 και στη συνέχεια την παραγωγή υποστρωμάτων κασπάσης-1, συμπεριλαμβανομένων μελών της οικογένειας ιντερλευκίνης 1 (IL-1) [5].

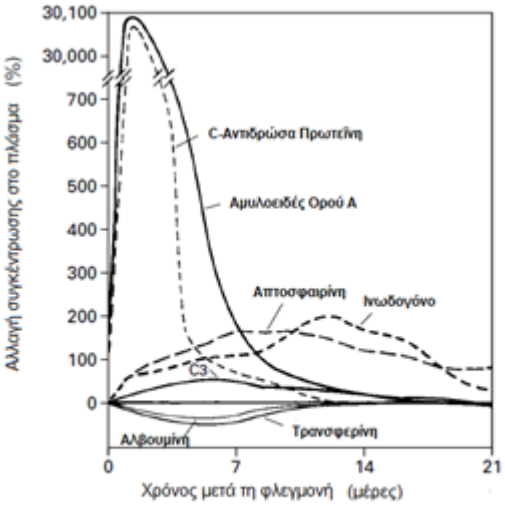
Τα AGEs είναι προϊόντα της μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης των μακροχρόνιων πρωτεϊνών, όπως το κολλαγόνο. Αυτά τα προϊόντα μπορούν να οδηγήσουν στη σταυρωτή σύνδεση των πρωτεϊνών στις οποίες είναι προσδεμένα, οδηγώντας σε σταδιακή επιδείνωση της λειτουργίας αυτών των πρωτεϊνών. Επιπλέον, τα AGEs αναγνωρίζονται από τον υποδοχέα τους, RAGE, ο οποίος έχει φλεγμονώδη δράση είτε μόνος του είτε σε συνδυασμό με TLRs. Τα AGEs μπορούν να συσσωρευτούν κάτω από υπεργλυκαιμικές και προ-οξειδωτικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένου του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2 και τη γήρανση. Το ROS, που παράγεται από φαγοκύτταρα, έχει επίσης ρόλο στη μετατροπή λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας και λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας σε φλεγμονώδη σήματα οξειδώνοντας τα λιπιδικά και πρωτεϊνικά συστατικά τους [5].

Μια άλλη ομάδα ενδογενών επαγωγών φλεγμονής αποτελείται από προϊόντα διάσπασης της εξωκυττάριας μήτρας που παράγονται κατά τη διάρκεια δυσλειτουργίας ή βλάβης των ιστών. Το καλύτερα μελετημένο συστατικό της εξωκυττάριας μήτρας σε αυτό το πλαίσιο είναι το υαλουρονικό. Σε κανονικές συνθήκες, το υαλουρονικό υπάρχει ως αδρανές πολυμερές υψηλού μοριακού βάρους. Ο τραυματισμός των ιστών προάγει τη διάσπασή του σε θραύσματα χαμηλού μοριακού βάρους, τα οποία είναι φλεγμονώδη, ενεργοποιώντας τον TLR4 και προάγοντας μια απόκριση επιδιόρθωσης ιστού. Αυτή η μετατροπή θεωρείται επίσης ότι εξαρτάται από το ROS. Έτσι, αρκετές ενδογενείς οδοί που ξεκινούν τη φλεγμονώδη απόκριση εξαρτώνται από το ROS [5].

2.3 ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΣΗΣ

Από ιστολογική άποψη, η απάντηση οξείας φάσης περιλαμβάνει μια σύνθετη σειρά συμβάντων, που περιλαμβάνουν αγγειοδιαστολή των τριχοειδών φλεβών, με αυξημένη διαπερατότητα και ροή αίματος, εξίδρωμα υγρών και πρωτεϊνών πλάσματος και μετανάστευση λευκοκυττάρων στην εστία φλεγμονής. Ένας μεγάλος αριθμός αλλαγών, μακριά από τον τόπο της φλεγμονής και συμπεριλαμβάνοντας πολλά συστήματα οργάνων, μπορεί να συνοδεύει τη φλεγμονή. Αυτές οι συστηματικές αντιδράσεις είναι συνολικά γνωστές ως απόκριση οξείας φάσης.

Οι αλλαγές της οξείας φάσης μπορούν να διαιρεθούν σε αλλαγές στις συγκεντρώσεις πολλών πρωτεϊνών πλάσματος, γνωστές ως πρωτεΐνες οξείας φάσης και ένας μεγάλος αριθμός συμπεριφορικών, φυσιολογικών, βιοχημικών και διαιτητικών αλλαγών. Πρωτεΐνη οξείας φάσης έχει οριστεί ως μία πρωτεΐνη της οποίας η συγκέντρωση πλάσματος αυξάνει (θετικές πρωτεΐνες οξείας φάσης) ή μειώνεται (αρνητικές πρωτεΐνες οξείας φάσης) κατά τουλάχιστον 25% κατά τη διάρκεια φλεγμονωδών διαταραχών [8]. Οι μεταβολές στις συγκεντρώσεις πρωτεϊνών οξείας φάσης οφείλονται σε μεγάλο βαθμό σε αλλαγές στην παραγωγή τους από ηπατοκύτταρα. Το μέγεθος των αυξήσεων κυμαίνεται από περίπου 50 τοις εκατό στην περίπτωση της σερουλοπλασμίνης και αρκετών συστατικών συμπληρώματος μέχρι και 1000 φορές στην περίπτωση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και του αμυλοειδούς Α ορού (το κύριο συστατικό των δευτερογενών κοιλοτήτων αμυλοειδούς).



Σχήμα 1: Χαρακτηριστικές μεταβολές της συγκέντρωσης στο πλάσμα ορισμένων πρωτεϊνών οξείας φάσης μετά από ήπιο φλεγμονώδες ερέθισμα

Οι συνθήκες που συνήθως οδηγούν σε ουσιαστικές αλλαγές στις συγκεντρώσεις πρωτεϊνών οξείας φάσης στο πλάσμα, περιλαμβάνουν τη λοίμωξη, το τραύμα, τη χειρουργική επέμβαση, τα εγκαύματα, τη θρόμβωση, διάφορες φλεγμονώδεις διαταραχές που προκαλούνται από ανοσολογικούς παράγοντες και τον προχωρημένο καρκίνο. Μέτριες μεταβολές εμφανίζονται μετά από έντονη άσκηση, θερμοπληξία και τοκετό. Μικρές αλλαγές συμβαίνουν μετά από ψυχολογικό στρες και σε πολλές ψυχιατρικές ασθένειες [9]. Παρόλο που οι συγκεντρώσεις πολλαπλών συστατικών της απόκρισης οξείας φάσης συνήθως αυξάνονται μαζί, δεν αυξάνεται ομοιόμορφα σε όλους τους ασθενείς με την ίδια ασθένεια. Έτσι, οι ασθενείς με πυρετό, μπορεί να έχουν φυσιολογικές συγκεντρώσεις C-αντιδρώσας πρωτεΐνης στο πλάσμα, ενώ συνηθισμένο φαινόμενο είναι η ασυμφωνία μεταξύ των συγκεντρώσεων πλάσματος διαφορετικών πρωτεϊνών οξείας φάσης. Αυτές οι παραλλαγές, οι οποίες υποδεικνύουν ότι τα συστατικά της απόκρισης οξείας φάσης ρυθμίζονται μεμονωμένα, μπορούν να εξηγηθούν εν μέρει από διαφορές στα πρότυπα παραγωγής συγκεκριμένων κυτοκινών ή των ρυθμιστών τους σε διαφορετικές παθοφυσιολογικές καταστάσεις.

2.4. ΡΥΘΜΙΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΣΗΣ

Οι κυτταροκίνες είναι πολυκυτταρικά σηματοδοτικά πολυπεπτίδια που παράγονται από ενεργοποιημένα κύτταρα. Οι περισσότερες κυτταροκίνες έχουν πολλαπλές πηγές, πολλαπλούς στόχους και πολλαπλές λειτουργίες. Αυτές που παράγονται κατά τη διάρκεια και συμμετέχουν σε φλεγμονώδεις διεργασίες είναι οι κύριοι διεγέρτες της παραγωγής πρωτεϊνών οξείας φάσης. Αυτές οι κυτταροκίνες που σχετίζονται με τη φλεγμονή περιλαμβάνουν την ιντερλευκίνη-6 (IL-6), την ιντερλευκίνη-1β (IL-1β), τον παράγοντα νέκρωσης όγκου α (TNF-α), την ιντερφερόνη-γ (IFN-γ), τον μεταμορφωτικό αυξητικό παράγοντα β (TGF-β), και πιθανώς την ιντερλευκίνη-8 (IL-8). Παράγονται από μια ποικιλία τύπων κυττάρων, αλλά οι σημαντικότερες πηγές είναι τα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα στις φλεγμονώδεις θέσεις [10].

Η IL-6 είναι ο κύριος διεγέρτης της παραγωγής των πρωτεϊνών οξείας φάσης, ενώ οι άλλες εμπλεκόμενες κυτταροκίνες επηρεάζουν υποομάδες πρωτεϊνών οξείας φάσης. Εντούτοις, σε ποντικούς που δεν είναι ικανοί να εκφράζουν IL-6 (ποντίκια νοκ-άουτ), ο ρόλος της IL-6 στην διέγερση της παραγωγής πρωτεϊνών οξείας φάσης εξαρτάται από τη φύση ή τη θέση του φλεγμονώδους ερεθίσματος: η απόκριση αναστέλλεται σε μεγάλο βαθμό στους ποντικούς νοκ-αουτ ιντερλευκίνης 6 που έχουν χορηγηθεί ενδοφλέβια με τερεβινθίνη, αλλά είναι φυσιολογικός όταν ο βακτηριακός λιποπολυσακχαρίτης είναι το φλεγμονώδες ερέθισμα. Αυτό το εύρημα δείχνει ότι ο λιποπολυσακχαρίτης προκαλεί την παραγωγή άλλων κυτταροκινών ικανών να διεγείρουν την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης [10]. Οι αποκρίσεις είναι παρόμοιες σε ποντίκια νοκ-αουτ ιντερλευκίνης-1β, προφανώς επειδή απαιτείται ιντερλευκίνη-1β για να διεγείρει την παραγωγή ιντερλευκίνης-6 μετά τη χορήγηση της τερεβινθίνης [11]. Αυτές οι μελέτες παρέχουν περαιτέρω στοιχεία ότι τα μοντέλα παραγωγής κυτταροκινών και απόκρισης οξείας φάσης διαφέρουν σε κάθε φλεγμονώδη κατάσταση. Η ιντερλευκίνη-11, ο ανασταλτικός παράγοντας λευχαιμίας, η ογκοστατίνη Μ, ο νευροτροφικός παράγοντας του ακτινωτού γαγγλίου και η καρδιοτροφίνη 1 μπορεί να έχουν δράσεις παρόμοιες με εκείνες της ιντερλευκίνης-6 [12].

Οι κυτταροκίνες λειτουργούν τόσο ως καταρράκτης όσο και ως δίκτυο για την διέγερση της παραγωγής πρωτεϊνών οξείας φάσης. Πολλές κυτταροκίνες μπορούν να ρυθμίζουν την παραγωγή άλλων κυτταροκινών και αντίστοιχων υποδοχέων. Για παράδειγμα, ο TNF-α είναι ο κύριος διεγέρτης της παραγωγής IL-1 σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα , η IL-1β μπορεί να

αυξήσει ή να μειώσει την έκφραση των δικών της υποδοχέων , η απόκριση IL-6 στην έγχυση τερεβινθίνης σε ποντίκια απαιτεί IL-1β, και η IL-6 αναστέλλει την έκφραση του TNF-α [10].

Επιπλέον, οι κυτταροκίνες είναι συστατικά ενός μεγάλου, πολύπλοκου δικτύου σηματοδότησης. Πιθανότατα, τα κύτταρα σπάνια εκτίθενται σε μία μόνο κυτταροκίνη. Αντ' αυτού, συνδυασμοί μεσολαβητών μεταφέρουν βιολογικές πληροφορίες. Οι επιδράσεις των κυτταροκινών στα κύτταρα-στόχους μπορούν να ανασταλούν ή να ενισχυθούν από άλλες κυτταροκίνες, από ορμόνες και από ανταγωνιστές υποδοχέα κυτταροκίνης και κυκλοφορόντες υποδοχείς. Οι συνδυασμοί κυτταροκινών έχουν βρεθεί ότι έχουν πρόσθετες, ανασταλτικές ή συνεργιστικές επιδράσεις**.** Έτσι, η επαγωγή της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και του αμυλοειδούς Α ορού σε μερικά μοντέλα απαιτεί τόσο ιντερλευκίνη-6 όσο και παράγοντα IL-1 ή TNF-α και η επαγωγή ινωδογόνου από IL-6 αναστέλλεται από την IL-1, τον TNF-α και τον TGF-β [13]. Η IL-6 ενισχύει την επίδραση της IL-1β στην επαγωγή της έκφρασης του ανταγωνιστικού υποδοχέα ιντερλευκίνης-1, και η IL-4 αναστέλλει την επαγωγή ορισμένων πρωτεϊνών οξείας φάσης από άλλες κυτταροκίνες. Οι διαλυτοί υποδοχείς ιντερλευκίνης-6 αυξάνουν την επίδραση του συνδέτη, ενώ άλλοι διαλυτοί υποδοχείς, όπως αυτοί για τον TNF-α και την ιντερλευκίνη-1, είναι ανασταλτικοί. Τα γλυκοκορτικοειδή γενικά ενισχύουν τις διεγερτικές επιδράσεις των κυταρτοκινών στην παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης, ενώ η ινσουλίνη μειώνει τις επιδράσεις τους στην παραγωγή ορισμένων πρωτεϊνών οξείας φάσης [10].

Ρύθμιση άλλων μεταβολών της οξείας φάσης από φλεγμονώδεις κυτταροκίνες

Ο πυρετός είναι αντιπροσωπευτικός των νευροενδοκρινικών αλλαγών που χαρακτηρίζουν την απόκριση οξείας φάσης. Αν και αρκετές κυτταροκίνες μπορεί να προκαλέσουν πυρετό, η IL-6 που παράγεται στο στέλεχος του εγκεφάλου απαιτείται για τα τελικά στάδια που οδηγούν στον πυρετό [14]**.** Ωστόσο, οι κυτταροκίνες δεν είναι οι μόνοι επαγωγείς του πυρετού. Το πρόσφατο εύρημα ότι η υποδιαφραγματική βαγοτομή αποκλείει τον πυρετό μετά από ενδοπεριτοναϊκή (αλλά όχι ενδομυϊκή) ένεση λιποπολυσακχαρίτη συνεπάγεται τη νευρική μετάδοση στην απόκριση του πυρετού. Άλλες νευροενδοκρινικές αλλαγές αντικατοπτρίζουν πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυτταροκινών, του άξονα του υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και άλλων συστατικών του νευροενδοκρινικού συστήματος. Για παράδειγμα, οι κυτταροκίνες που σχετίζονται με τη φλεγμονή διεγείρουν την παραγωγή μιας ορμόνης, της κορτικοεκλυτίνης, με επακόλουθη διέγερση της παραγωγής κορτικοτροπίνης και κορτιζόλης, και

επίσης διεγείρουν άμεσα τον αδένα των επινεφριδίων. Η διέγερση της παραγωγής αγγειοπιεσίνης από την IL-6 μπορεί να εξηγήσει την υπονατριαιμία που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ορισμένων φλεγμονωδών διαταραχών [10].

Οι αλλαγές συμπεριφοράς που συχνά συνοδεύουν τη φλεγμονή, συμπεριλαμβανομένης της ανορεξίας, της υπνηλίας και του λήθαργου, προκαλούνται παρομοίως από τις κυτταροκίνες. Νευρολογικοί μηχανισμοί έχουν επίσης εμπλακεί στην ανορεξία. Όπως με τον πυρετό, είναι απαραίτητοι οι νευρώνες του πνευμονογαστρικού για την επαγωγή της ανορεξίας μετά από ενδοπεριτοναϊκή ένεση IL-1β και λιποπολυσακχαρίτη. Αυξημένες συγκεντρώσεις λεπτίνης στο πλάσμα εμφανίζονται στη φλεγμονή, πιθανώς σε απόκριση της διέγερσης των λιποκυττάρων από τις κυτταροκίνες, και μπορεί επίσης να συμβάλουν στην ανορεξία [15].

Οι κυτταροκίνες που σχετίζονται με τη φλεγμονή έχουν εμπλακεί στην παθογένεση της αναιμίας σε χρόνιες ασθένειες. Τέτοια παραδείγματα περιλαμβάνουν τη μειωμένη ανταπόκριση των προδρόμων ερυθροκυττάρων στην ερυθροποιητίνη, τη μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης και τη μειωμένη κινητοποίηση του σιδήρου από τα μακροφάγα [16]. Ακόμη, ως απόκριση σε κάποιες κυτταροκίνες που συνδέονται με τη φλεγμονή, παράγεται αποφερριτίνη. Αυτή η παραγωγή αποφερριτίνης οδηγεί στην απομόνωση του σιδήρου στα μακροφάγα και κατ' επέκταση σε υποφερριτιναιμία [17]**.** Η IL-6 φαίνεται να είναι υπεύθυνη για την θρομβοκυττάρωση που προκαλείται κατά την φλεγμονή [18]**.** Τέλος, άλλες επιπλοκές της φλεγμονής όπως η καχεξία, η απώλεια σωματικής μάζας που εμφανίζεται σε σοβαρή χρόνια φλεγμονώδη νόσο, οφείλεται σε μείωση των σκελετικών μυών, του λιπώδους ιστού και της οστικής μάζας. Η IL-1β, η IL-6, ο TNF-α και η IFN-γ, συμβάλλουν σε αυτές τις διαδικασίες [10].

Οι κυτταροκίνες που σχετίζονται με τη φλεγμονή μεταβάλλουν επίσης πολλά ενδοκυτταρικά ηπατικά συστατικά, συμπεριλαμβανομένης της επαγώγιμης συνθετάσης του νιτρικού οξέος, της δισμουτάσης του υπεροξειδίου του μαγγανίου και της οξυγενάσης της αίμης. Η IL-6 αυξάνει την παραγωγή μιας μεταλλοθεϊονίνης, με επακόλουθο την αυξημένη δέσμευση ψευδαργύρου και την μείωση των επιπέδων του στο πλάσμα. Η IL-1β και ο TNF-α μειώνουν την έκφραση των υποδοχέων αυξητικής ορμόνης στα ηπατοκύτταρα, με επακόλουθη μειωμένη ανταπόκριση στην αυξητική ορμόνη και χαμηλές συγκεντρώσεις πλάσματος IGF-I **.** Διαγονιδιακά ποντίκια που υπερεκφράζουν ιντερλευκίνη-6 έχουν χαμηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα του IGF-I και είναι μικρότερα από τα φυσιολογικά ποντίκια. Αυτό το εύρημα υποδεικνύει ότι η αυξημένη

παραγωγή κυτταροκινών που σχετίζονται με φλεγμονές μπορεί να εξηγήσει, τουλάχιστον εν μέρει, την εξασθένηση της ανάπτυξης σε παιδιά με χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους [19].

2.5 ΠΩΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΕΙ Η ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΣΗΣ

Η υπόθεση ότι οι μεταβολές στις συγκεντρώσεις πλάσματος πρωτεϊνών οξείας φάσης είναι επωφελείς, βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στις γνωστές λειτουργικές δυνατότητες των πρωτεϊνών και στη λογική υπόθεση σχετικά με τον τρόπο που αυτά θα μπορούσαν να εξυπηρετούν χρήσιμους σκοπούς στη φλεγμονή, την επούλωση ή την προσαρμογή σε ένα επιβλαβές ερέθισμα. Η φλεγμονή είναι μια πολύπλοκη διαδικασία με μεγάλη οργάνωση που περιλαμβάνει πολλούς τύπους κυττάρων και μόρια, μερικοί από τους οποίους αρχίζουν, ενισχύουν ή διατηρούν τη διαδικασία, άλλοι την εξασθενούν, ενώ άλλοι την προκαλούν να επιλυθεί. Ορισμένα από τα συμμετέχοντα μόρια είναι πολυλειτουργικά και συμβάλλουν τόσο στην αύξηση όσο και στην μείωση της φλεγμονής σε διαφορετικά σημεία της εξέλιξής της [20].

Πολλές από τις πρωτεΐνες οξείας φάσης έχουν τη δυνατότητα να επηρεάζουν ένα ή περισσότερα από αυτά τα στάδια φλεγμονής. Μια κύρια λειτουργία της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, μιας συνιστώσας του ανοσοποιητικού συστήματος, είναι η ικανότητα της να δεσμεύει φωσφοχολίνη και έτσι να αναγνωρίζει μερικά ξένα παθογόνα καθώς και συστατικά φωσφολιπιδίων κατεστραμμένων κυττάρων. Μπορεί να ενεργοποιήσει το σύστημα του συμπληρώματος όταν συνδέεται με έναν από τους συνδέτες του και μπορεί επίσης να δεσμεύεται από φαγοκυτταρικά κύτταρα, γεγονός που υποδηλώνει ότι μπορεί να ξεκινήσει την εξάλειψη των στοχευόμενων κυττάρων μέσω της αλληλεπίδρασής του τόσο με τα χυμικά όσο και με τα κυτταρικά συστήματα της φλεγμονής [21]. Άλλα προφλεγμονώδη αποτελέσματα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης περιλαμβάνουν την επαγωγή φλεγμονωδών κυταρτοκινών και ιστικού παράγοντα στα μονοκύτταρα**.** Ωστόσο, το καθαρό αποτέλεσμα είναι αντιφλεγμονώδες σε διαγονιδιακούς ποντικούς που παράγουν μεγάλες ποσότητες C-αντιδρώσας πρωτεΐνης [10]. Ένα τέτοιο αποτέλεσμα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης μπορεί να εξηγηθεί από την ικανότητα να παρεμποδίζει την προσκόλληση ουδετερόφιλων σε ενδοθηλιακά κύτταρα με μείωση της επιφανειακής έκφρασης της L-σελεκτίνης, για την αναστολή της δημιουργίας υπεροξειδίου από τα ουδετερόφιλα και για την διέγερση της σύνθεσης ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1 από τα

μονοπύρηνα κύτταρα [22]. Φαίνεται πιθανό ότι η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη έχει πολλούς παθοφυσιολογικούς ρόλους στη φλεγμονώδη διαδικασία.

Οι δράσεις του αμυλοειδούς ορού Α, η άλλη σπουδαία πρωτεΐνη οξείας φάσης στον άνθρωπο, είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστες. Το αμυλοειδές ορού Α, αποτελείται από μια οικογένεια απολιποπρωτεϊνών, που συνδέονται γρήγορα με λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας μετά τη σύνθεσή τους και έχουν τη δυνατότητα να επηρεάσουν το μεταβολισμό της χοληστερόλης κατά τη διάρκεια φλεγμονωδών καταστάσεων [23, 24]. Το αμυλοειδές ορού Α έχει επίσης αναφερθεί ότι προκαλεί προσκόλληση και χημειοταξία φαγοκυττάρων και λεμφοκυττάρων και μπορεί να συμβάλει στη φλεγμονή των αθηροσκληρωτικών στεφανιαίων αρτηριών, αυξάνοντας την οξείδωση των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας [25].

Αρκετές πρωτεΐνες οξείας φάσης ξεκινούν ή διατηρούν την φλεγμονή. Τα κλασικά συστατικά συμπληρώματος, πολλά από τα οποία είναι πρωτεΐνες οξείας φάσης, έχουν κεντρικούς προφλεγμονώδεις ρόλους στην ανοσία. Η ενεργοποίηση συμπληρώματος οδηγεί σε χημειοταξία, εξίδρωση πρωτεϊνών πλάσματος σε φλεγμονώδεις θέσεις και οψωνισμό μολυσματικών παραγόντων και κατεστραμμένων κυττάρων. Παρομοίως, ο παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων αυξάνει την φλεγμονώδη απόκριση αυξάνοντας τον αριθμό των προδρόμων κοκκιοκυττάρων στον μυελό των οστών και ενεργοποιώντας ώριμα κοκκιοκύτταρα.

Αντιθέτως, άλλες πρωτεΐνες οξείας φάσης μπορεί να έχουν αντιφλεγμονώδεις δράσεις. Για παράδειγμα, τα αντιοξειδωτικά απτοσφαιρίνη και αιμοπηξίνη προστατεύουν από αντιδραστικά είδη οξυγόνου. Τόσο ο αναστολέας της α1-πρωτεάσης όσο και η α1-αντιχυμοθρυψίνη ανταγωνίζονται τη δράση των πρωτεολυτικών ενζύμων. Η α1-αντιχυμοθρυψίνη αναστέλλει επίσης τη δημιουργία ανιόντος υπερ-υπεροξειδίου. Η επούλωση πληγών μπορεί να επηρεαστεί από δύο πρωτεΐνες οξείας φάσης. Το ινωδογόνο, το οποίο μπορεί να προκαλέσει προσκόλληση, εξάπλωση και πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, όλα κρίσιμα για την επισκευή των ιστών και η απτοσφαιρίνη, που με διέγερση της αγγειογένεσης, βοηθάει στην επούλωση πληγών [10, 26].

Δεν είναι σαφές ποια λειτουργικά πλεονεκτήματα μπορεί να προκύψουν από τη μείωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα των αρνητικών πρωτεϊνών οξείας φάσης. Είναι λογικό να υποθέσουμε ότι η ανάγκη εκτροπής των διαθέσιμων αμινοξέων στην παραγωγή άλλων πρωτεϊνών οξείας φάσης εξηγεί τη μειωμένη παραγωγή πρωτεϊνών πλάσματος που δεν

απαιτούνται για την άμυνα του ξενιστή. Δεδομένου ότι η τρανσθυρετίνη, μια αρνητική πρωτεΐνη οξείας φάσης, αναστέλλει την παραγωγή ιντερλευκίνης-1 από μονοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα, η μείωση της συγκέντρωσης στο πλάσμα μπορεί να είναι προφλεγμονώδης [27].

Είναι δυνατόν να κάνουμε εικασίες σχετικά με τα ευεργετικά αποτελέσματα άλλων φαινομένων οξείας φάσης. Η υπνηλία που σχετίζεται με φλεγμονώδεις καταστάσεις μπορεί να μειώσει τις απαιτήσεις για ενέργεια. Η προσαρμοστική αξία του πυρετού έχει αποδοθεί τόσο στην ενίσχυση της ανοσίας όσο και στη σταθεροποίηση των κυτταρικών μεμβρανών [28]. Τα γλυκοκορτικοειδή έχουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της αιμοδυναμικής σταθερότητας κατά τη διάρκεια σοβαρής ασθένειας και μπορούν να ρυθμίσουν τις ανοσολογικές και φλεγμονώδεις αποκρίσεις σε διαφορετικά επιβλαβή ερεθίσματα. Η αύξηση των συγκεντρώσεων λιπιδίων στο πλάσμα μπορεί να παρέχει θρεπτικά συστατικά σε κύτταρα που εμπλέκονται στην άμυνα του ξενιστή και υποστρώματα για την αναγέννηση των κατεστραμμένων μεμβρανών. Επιπλέον, οι κυκλοφορούσες λιποπρωτεΐνες μπορούν να δεσμεύονται και να μειώνουν τις τοξικές επιδράσεις του λιποπολυσακχαρίτη, συμμετέχοντας έτσι στην άμυνα κατά των μικροβίων. Η αυξημένη παραγωγή της οξυγενάσης της αίμης και της δισμουτάσης του υπεροξειδίου του μαγγανίου μπορεί να περιορίσει τον τραυματισμό του ιστού που προκαλείται από οξειδωτικές δράσεις, ενώ ο αναστολέας ιστού της μεταλλοπρωτεϊνάσης-1 ανταγωνίζεται τις καταστροφικές επιδράσεις των μεταλλοπρωτεϊνασών [10].

Όπως με όλα τα φαινόμενα που σχετίζονται με τη φλεγμονή, η απόκριση οξείας φάσης δεν είναι ομοιόμορφα ευεργετική. Η αναιμία και η μειωμένη ανάπτυξη έχουν αναφερθεί παραπάνω. Όταν είναι ακραίες, οι προκαλούμενες από κυτταροκίνη αλλαγές που σχετίζονται με την απόκριση οξείας φάσης μπορεί να είναι θανατηφόρες, όπως και στο σύνδρομο σηπτικού σοκ. Επιπλέον η επιμονή της απόκρισης οξείας φάσης λόγω μακροχρόνιας διέγερσης, όπως στον προχωρημένο καρκίνο και το σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας, μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολικές διαταραχές που τελικά οδηγούν σε καχεξία. Τέλος, η δευτεροπαθής αμυλοείδωση έχει από καιρό αναγνωριστεί ως επιβλαβής συνέπεια των αυξημένων συγκεντρώσεων αμυλοειδούς στον ορό Α σε ορισμένους ασθενείς με χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις [10].

Η απόκριση οξείας φάσης, ένα σημαντικό παθοφυσιολογικό φαινόμενο, αντικαθιστά τους φυσιολογικούς ομοιοστατικούς μηχανισμούς με νέα καθορισμένα σημεία που πιθανώς συμβάλλουν σε αμυντικές ή προσαρμοστικές ικανότητες. Οι λειτουργίες αυτών των αλλαγών είναι πολύ μεταβλητές και ποικίλες: ορισμένες συμμετέχουν στην έναρξη ή τη διατήρηση της

φλεγμονώδους διαδικασίας, άλλες τη διαμορφώνουν, και άλλες έχουν προσαρμοστικούς ρόλους. Αυτές οι αλλαγές προκαλούνται από ένα σύνθετο διακυτταρικό σύστημα σηματοδότησης του οποίου τα κύρια συστατικά είναι κυτταροκίνες που σχετίζονται με φλεγμονή. Τα πρότυπα παραγωγής κυτταροκίνης και της απόκρισης οξείας φάσης διαφέρουν σε διαφορετικές φλεγμονώδεις καταστάσεις. Οι αλλαγές στην οξεία φάση αντικατοπτρίζουν την παρουσία και την ένταση της φλεγμονής, και έχουν χρησιμοποιηθεί από καιρό ως κλινικός οδηγός για τη διάγνωση και τη διαχείριση [10].

2.6 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΥΠΕΡΜΑΡΑΘΩΝΙΟΥ ΣΤΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Οι αγώνες μεγάλων αποστάσεων και οι σχετικές ανταγωνιστικές εκδηλώσεις προσελκύουν συνεχώς αυξανόμενο αριθμό συμμετεχόντων, οι οποίοι παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές στο επίπεδο κατάρτισης. Συνεπώς, μπορεί επίσης να αναμένεται αξιοσημείωτη παραλλαγή στις άμεσες επιδράσεις στην υγεία που προκαλούνται από μια τέτοια έντονη σωματική δραστηριότητα.

Υπερβολική Άσκηση

Ένας υπερβολικός όγκος δραστηριότητας χωρίς επαρκή δυνατότητα ανάπαυσης μπορεί να προκαλέσει επιβλαβείς επιδράσεις στην υγεία και στην απόδοση, ένα φαινόμενο που ονομάστηκε σύνδρομο υπερβολικής προπόνησης [29]. Το χαρακτηριστικό αυτό παρατηρείται συνήθως μόνο στους αθλητές που υποβάλλονται σε εντατική περίοδο εκπαίδευσης χωρίς επαρκή ανάπαυση και χαρακτηρίζεται από απώλεια βάρους, αίσθημα κακουχίας, διαταραχές διάθεσης / ύπνου, χρόνιας κόπωσης και εξασθενημένης αθλητικής απόδοσης. Η αιτιολογία αυτού του συνδρόμου δεν είναι πλήρως κατανοητή αλλά πιστεύεται ότι τουλάχιστον μερικώς προκαλείται από συστηματική φλεγμονή χαμηλού βαθμού. Σημαντικά χαρακτηριστικά αυτού είναι τα αυξημένα επίπεδα κυκλοφορίας των κυτταροκινών προ-φλεγμονωδών (TNF-α, IL-6 και IL-1b) οι οποίες δρουν στον εγκέφαλο για να προκαλέσουν συμπεριφορές που μοιάζουν με ασθένεια, συμπεριλαμβανομένης της ανορεξίας, της κατάθλιψης και της διαταραχής του ύπνου [30].

Σύμφωνα με μελέτες που έχουν διεξαχθεί, ο υπερμαραθώνιος οδηγεί σε βλάβες σε διάφορους ιστούς και όργανα. Το πιο εμφανές πρόβλημα είναι ο μυϊκός πόνος. Ωστόσο, μπορεί να βρεθεί

αρνητική επίδραση για την καρδιά, το ήπαρ, τα νεφρά, το οστό, τον πεπτικό σωλήνα και το ορμονικό και το ανοσοποιητικό σύστημα.

Η προπόνηση ενός υπερμαραθωνίου οδηγεί συνήθως σε βλάβη στο μυοσκελετικό σύστημα, με την έκταση της βλάβης να είναι ανάλογη με το μήκος της διαδρομής. Η βλάβη είναι γενικά ελάχιστης σημασίας και οι αρχάριοι επηρεάζονται συχνότερα από τους πεπειραμένους υπεραραθωνοδρόμους. Το τρέξιμο σε μεγάλες και πολύ μεγάλες αποστάσεις μπορεί να προκαλέσει μικρές βλάβες όπως μυϊκό πόνο, αλλά μπορεί επίσης να οδηγήσει σε σημαντικά προβλήματα στις αρθρώσεις και τους τένοντες. Στους μακρύτερους υπερμαραθώνιους, περίπου το 50-60% των συμμετεχόντων εμφανίζουν μυοσκελετικά προβλήματα. Ωστόσο, σε σπάνιες περιπτώσεις είναι επίσης δυνατό να διασχίσουν μια ήπειρο χωρίς τραυματισμό [2].

Ενδοθηλιακή λειτουργία

Η τακτική εκτέλεση μέτριας σωματικής δραστηριότητας είναι γνωστό ότι μειώνει τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και βελτιώνει τα προφίλ λιπιδίων του αίματος. Ωστόσο, μελέτες σχετικά με αυξημένη σωματική δραστηριότητα που συνεπάγονται μεγάλη διάρκεια και υψηλή ένταση έχουν δείξει ότι αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ξαφνικού θανάτου, και μη φυσιολογικά εύρη καρδιακών δεικτών [31].

Πρόσφατες μελέτες έχουν αρχίσει να δείχνουν τον κρίσιμο ρόλο του ενδοθηλίου στην καρδιαγγειακή υγεία, δηλαδή συσχετίζουν στενά τη συμμετοχή αγγειακών ενδοθηλιακών και φλεγμονωδών παραγόντων με καρδιαγγειακές επιπλοκές [32]. Οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές είναι γνωστό ότι παίζουν ουσιαστικό ρόλο στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης και στην ανάπτυξη του αθηρώματος [33].

Πρόσφατα δημοσιευμένες αναφορές συσχετίζουν τη σωματική δραστηριότητα με την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και τη φλεγμονή [34]. Η άσκηση με μέτρια ένταση είναι γνωστό ότι βελτιώνει τη λειτουργία του ενδοθηλίου και τις αντιδράσεις της φλεγμονής. Ωστόσο, προηγούμενες αναφορές έδειξαν ότι η εξαντλητική ή έντονη άσκηση αύξησε τους κυκλοφορόντες φλεγμονώδεις δείκτες και άλλαξε την κατάσταση του ενδοθηλίου για περαιτέρω επαγωγή στην παθογόνο κατάσταση [31].

Οι προφλεγμονώδεις δείκτες όπως οι TNF-α, IL-6 και hs-CRP είναι γνωστό ότι εμπλέκονται στα κλασικά συμπτώματα της φλεγμονής. Η έντονη άσκηση αυξάνει σημαντικά τους προφλεγμονώδεις δείκτες. Ωστόσο, παρόλο που η σχέση μεταξύ των ενδοθηλιακών και φλεγμονωδών δεικτών έχει προταθεί σε προηγούμενες μελέτες, η σχέση εξακολουθεί να βρίσκεται σε συζήτηση [31].

Ανοσοποιητικό σύστημα

Υπάρχει μια στενή σύνδεση μεταξύ των αγώνων μεγάλων αποστάσεων και της δραστηριότητας του ανοσοποιητικού συστήματος. Είναι γνωστό ότι η έντονη φυσική καταπόνηση οδηγεί σε βλάβη ιστών. Ένας υπερμαραθώνιος φαίνεται να οδηγεί σε οξεία φλεγμονώδη αντίδραση με κλασικές εργαστηριακές βιοχημικές μεταβολές. Η φλεγμονή που σχετίζεται με το στρες επηρεάζει τον μυελό των οστών και οδηγεί σε αυξημένο κύκλο λευκοκυττάρων [2].

Ο υπερμαραθώνιος φαίνεται να έχει θετική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα. Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της τακτικής κατάρτισης αντοχής και της αύξησης των NK κυττάρων, μιας υποομάδας λεμφοκυττάρων και η αύξηση αυτή οδηγεί σε ευνοϊκή επίδραση στο φυσικό ανοσοποιητικό σύστημα. Ακόμα κι αν είναι σαφές ότι ένας υπερμαραθώνιος μειώνει τη συγκέντρωση των ανοσοσφαιρινών, η άσκηση αντοχής με μέτρια ένταση θα αυξήσει τη συγκέντρωση των ανοσοσφαιρινών και θα μειώσει τον κίνδυνο μόλυνσης [2].

Φαίνεται να υπάρχει σχέση μεταξύ του stress στο ανοσοποιητικό σύστημα και της βλάβης των σκελετικών μυών. Σε 100 χιλιομέτρων υπερμαραθωνίων, μπορεί να αποδειχθεί μια συσχέτιση μεταξύ των δεικτών οξείας φλεγμονής του οργανισμού (π.χ. ουδετερόφιλα, ανώριμα ουδετερόφιλα, αιμοπετάλια και μονοκύτταρα) και των δεικτών μυϊκών βλαβών (δηλαδή, CK, αιμοπεταλίων και LDH) [2].

Η φυσική δραστηριότητα αναγνωρίζεται ευρέως ότι είναι ένα σημαντικό μέρος του υγιεινού τρόπου ζωής. Ωστόσο η απαιτούμενη ποσότητα της δραστηριότητας που οδηγεί σε ευεργετικές επιπτώσεις στην υγεία παραμένει ζήτημα διαμάχης. Με την έντονη άσκηση αυξάνεται το οξειδωτικό στρες που οδηγεί σε φλεγμονή και η φλεγμονή μπορεί να προκαλέσει οξειδωτικό στρες. Και οι δύο καταστάσεις λοιπόν, εμπλέκονται σε έναν φαύλο κύκλο. Επιπλέον, η έντονη άσκηση παράγει το απαραίτητο στρες που χρειάζεται για τη διέγερση προσαρμοστικών μηχανισμών που είναι επωφελείς, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της φλεγμονώδους

απόκρισης και του οξειδωτικού στρες με την ενίσχυση της αντιοξειδωτικής ικανότητας των αθλητών.

Από την άλλη πλευρά, όταν η φλεγμονή είναι εκτεταμένη ή δεν έχει επιλυθεί πλήρως, μπορεί να βλάψει τους υγιείς ιστούς και να διαταράξει την κανονική κυτταρική λειτουργία και να οδηγήσει σε πολλαπλές ασθένειες που περιλαμβάνουν εγκεφαλοαγγειακές παθήσεις, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και ινωτικές ασθένειες του πνεύμονα, του ήπατος και των νεφρών. Δεδομένου ότι οι δρομείς υπερμαραθωνίου, εξαιτίας της παρατεταμένης και έντονης άσκησης, εκτίθενται σε οξειδωτικό στρες και σε τέτοια φλεγμονή, είναι δυνατόν να υποβαθμίζεται η εγκεφαλική τους υγεία μέσω του μηχανισμού της φλεγμονής.

2.6 ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΜΑΡΑΘΩΝΙΟΣ

Η αυξημένη παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) που οδηγεί σε κυτταρικό οξειδωτικό στρες συνδέεται με πολλές παθολογίες, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου, του διαβήτη και των νευρολογικών παθήσεων. Επομένως, φαίνεται παράδοξο ότι αν και η άσκηση προάγει το οξειδωτικό στρες, μια ρουτίνα τακτικής άσκησης σχετίζεται με πολλά οφέλη για την υγεία, συμπεριλαμβανομένου του χαμηλότερου κινδύνου όλων των αιτιών θνησιμότητας, μιας μειωμένης απειλής καρδιαγγειακών παθήσεων, καρκίνου και διαβήτη [35].

Το εύρημα ότι η άσκηση προάγει το οξειδωτικό στρες στους ανθρώπους αναφέρθηκε για πρώτη φορά πριν από 30 χρόνια [36]. Από τότε, αυξανόμενα στοιχεία δείχνουν ότι αν και τα υψηλά επίπεδα παραγωγής ROS μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στα κύτταρα, χαμηλά έως μέτρια επίπεδα κυτταρικών οξειδωτικών παίζουν σημαντικούς ρυθμιστικούς ρόλους στη διαμόρφωση της παραγωγής σκελετικής μυϊκής δύναμης, τον έλεγχο των οδών σηματοδότησης των κυττάρων και τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης [37-41].

Ο όρος «οξειδωτικό στρες» ορίστηκε για πρώτη φορά ως «διαταραχή στην ισορροπία προ-οξειδωτικού-αντιοξειδωτικού υπέρ του πρώτου» [42]. Αν και αυτός ο ορισμός έχει γίνει ευρέως αποδεκτός για πάνω από 25 χρόνια, αυτή η περιγραφή του οξειδωτικού στρες βρίσκεται υπό εξέταση και τροποποιήσεις σε αυτό το νόημα έχουν προταθεί από πολλούς συγγραφείς. Για παράδειγμα, λόγω της πολυπλοκότητας της κυτταρικής ισορροπίας οξειδοαναγωγής, υποστηρίχθηκε ότι το «οξειδωτικό στρες» ορίζει έναν απλό προ-οξειδωτικό έναντι

αντιοξειδωτικού ορισμό και ότι η περιγραφή ενός «οξειδωτικού στρες» είναι χρήσιμη μόνο εάν οι μοριακές λεπτομέρειες της ανισορροπίας της οξειδοαναγωγής είναι γνωστές. Σε μια προσπάθεια να βελτιωθεί η έννοια του οξειδωτικού στρες, έχει προταθεί ότι αυτός ο όρος θα πρέπει να επαναπροσδιοριστεί ως «διαταραχή της οξειδοαναγωγής και του ελέγχου» [43, 44]. Πιο πρόσφατα, οι Dean Jones και Helmut Sies συνεργάστηκαν για να προσφέρουν έναν εκλεπτυσμένο ορισμό του οξειδωτικού στρες. Αυτός ο νέος χαρακτηρισμός ορίζει το οξειδωτικό στρες ως «ανισορροπία μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών υπέρ των οξειδωτικών, οδηγώντας σε διακοπή της σηματοδότησης και του ελέγχου οξειδοαναγωγής και / ή μοριακής βλάβης» [35].

Είναι γνωστό ότι ένα επίμονο προ-οξειδωτικό περιβάλλον μπορεί να τροποποιήσει τους ευαίσθητους στην οξειδοαναγωγή στόχους στο κύτταρο. Η πιο κοινή προσέγγιση που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του οξειδωτικού στρες που προκαλείται από την άσκηση περιλαμβάνει τη μέτρηση της αύξησης ενός ή περισσότερων μοριακών βιοδεικτών οξειδωτικής βλάβης. Συγκεκριμένα, πολλές μελέτες έχουν τεκμηριώσει το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την άσκηση με μέτρηση της οξειδωτικής βλάβης στα κυτταρικά συστατικά (δηλαδή, λιπίδια, πρωτεΐνες και / ή DNA). Η πρώτη αναφορά που τεκμηριώνει το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την άσκηση στους ανθρώπους δημοσιεύθηκε το 1978 [36]. Αυτή η εργασία αποκάλυψε ότι 60 λεπτά άσκησης αντοχής στο 60% του μέγιστου VO2 οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα εκπνεόμενου πεντανίου (βιοδείκτης υπεροξείδωσης λιπιδίων) και ότι η συμπλήρωση με την αντιοξειδωτική βιταμίνη Ε μείωσε τόσο την παραγωγή πεντανίου, τόσο σε ηρεμία όσο και στην άσκηση. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η άσκηση προάγει την αυξημένη παραγωγή οξειδωτικών, αλλά η πηγή της αυξημένης παραγωγής οξειδωτικών δεν ήταν αναγνωρίσιμη. Από αυτήν την πρώιμη παρατήρηση, πολλές μελέτες που χρησιμοποιούν τόσο ζώα όσο και ανθρώπινα άτομα έχουν δείξει ότι μια ποικιλία εντάσεων άσκησης και τρόπων άσκησης (π.χ. ποδηλασία, τρέξιμο και άσκηση αντίστασης) έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένους βιοδείκτες οξειδωτικής βλάβης τόσο στο αίμα όσο και στον σκελετικό μυ [35].

2.7 ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Η σχέση μεταξύ οξειδωτικού στρες και φλεγμονής έχει ήδη αναφερθεί. Έχει αποδειχθεί ότι το οξειδωτικό στρες παίζει παθογόνο ρόλο στις χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες. Η βλάβη που

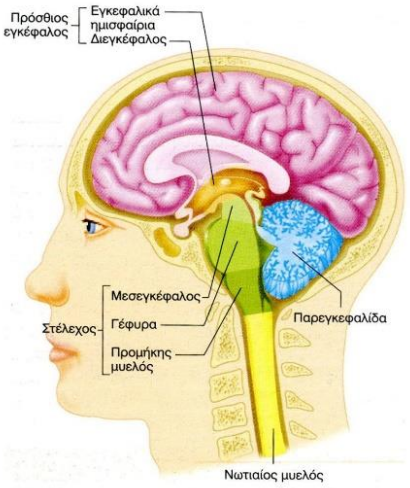
προκαλεί το οξειδωτικό στρες, όπως είναι για παράδειγμα οι οξειδωμένες πρωτεΐνες, τα γλυκοζυλιωμένα προϊόντα και η υπεροξείδωση λιπιδίων, οδηγεί σε εκφυλισμούς νευρώνων που αναφέρονται κυρίως σε εγκεφαλικές διαταραχές. Το ROS που δημιουργείται σε εγκεφαλικούς ιστούς μπορεί να ρυθμίσει τη συναπτική και μη συναπτική επικοινωνία μεταξύ των νευρώνων που οδηγούν σε νευροφλεγμονή και κυτταρικό θάνατο και στη συνέχεια σε νευροεκφυλισμό και απώλεια μνήμης [45].

Επίσης η υπερπαραγωγή οξειδωτικού στρες προκαλεί σοβαρή κυτταρική βλάβη του εγκεφάλου στον διαβήτη [46]. Μελέτες τεκμηρίωσαν ότι η υψηλότερη υπεροξείδωση λιπιδίων, τα επίπεδα νιτρωδών και η ολική οξειδωτική κατάσταση ήταν χαμηλότερα στα συνολικά αντιοξειδωτικά ένζυμα-δείκτες στον εγκέφαλο των διαβητικών αρουραίων [47]. Επιπλέον, μελέτες έδειξαν ότι το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από τον διαβήτη αυξάνει το επίπεδο των προφλεγμονόδων κυτταροκινών όπως TNF-α και IL-6 και επίσης ρυθμίζει τα φλεγμονώδη μόρια όπως το μόριο προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων-1 (VCAM-1), το ενδοκυτταρικό μόριο προσκόλλησης -1 (ICAM-1) και ο πυρηνικός παράγοντας-κΒ (NF-κB), που οδηγεί σε εκφυλισμό των νευρώνων σε διαβητική εγκεφαλοπάθεια [48].

3. ΥΠΕΡΜΑΡΑΘΩΝΙΟΣ ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΥΓΕΙΑ

3.1 Ο ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ

Ο εγκέφαλος μαζί με τον νωτιαίο μυελό αποτελούν το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) . Ο εγκέφαλος ως το κεντρικό τμήμα του ΚΝΣ βρίσκεται και προφυλάσσεται μέσα στο κρανίο. Κατά το χρονικό διάστημα της ανάπτυξης, το κεντρικό νευρικό σύστημα σχηματίζεται από έναν μακρύ σωλήνα. Το πρόσθιο τμήμα του σωλήνα αυτού, αναδιπλώνεται κατά τη διάρκεια του διαρκούς σχηματισμού του και αναπτύσσονται τέσσερις περιοχές. Αυτές οι περιοχές είναι οι γνωστές τέσσερις υποδιαιρέσεις του εγκεφάλου: τα εγκεφαλικά ημισφαίρια, το διεγκέφαλο, το στέλεχος και την



Εικόνα 2: Οι 4 υποδιαιρέσεις του εγκεφάλου.

παρεγκεφαλίδα. Τα εγκεφαλικά ημισφαίρια και ο διεγκέφαλος αποτελούν τον πρόσθιο εγκέφαλο [49].

Στέλεχος

Αυτό το τμήμα του εγκεφάλου περιέχει κέντρα νευρικής ρύθμισης και συντονισμού ζωτικών λειτουργιών του σώματος όπως της καρδιακής λειτουργίας και της αναπνοής. Όλες οι νευρικές ίνες που μεταφέρουν πληροφορίες μεταξύ νωτιαίου, πρόσθιου εγκεφάλου και παρεγκεφαλίδας περνούν από το στέλεχος [49].

Από την κεντρική περιοχή του στελέχους διέρχεται ένας σχηματισμός απόλυτα απαραίτητος για τη ζωή. Αυτός είναι ο δικτυωτός σχηματισμός, που αποτελείται από χαλαρά συνδεδεμένα κυτταρικά σώματα νευρώνων μαζί με δέσμες αξόνων και δέχεται και ολοκληρώνει εισερχόμενα σήματα από όλες τις περιοχές του ΚΝΣ. Ακόμη είναι υπεύθυνος για την επεξεργασία πολλών νευρωνικών πληροφοριών. Ο δικτυωτός σχηματισμός εκτός από την ρύθμιση της καρδιακής και αναπνευστικής λειτουργίας κατέχει ρόλο στις κινητικές λειτουργίες, στους μηχανισμούς που ρυθμίζουν τον ύπνο και το ξύπνιο στάδιο συνείδησης και την προσήλωση της προσοχής. Επίσης πολλοί νευρώνες του δικτυωτού σχηματισμού συγκεντρώνονται σε συγκεκριμένα σημεία και αποτελούν κέντρα ολοκλήρωσης ζωτικών λειτουργιών όπως είναι το κέντρο της κατάποσης και του εμετού, αλλά και πυρήνες σημαντικούς για τον έλεγχο της οθφαλμοκινητικότητας και την αντανακλαστική τοποθέτηση στο χώρο [49].

Τέλος το στέλεχος περιλαμβάνει πυρήνες που συμμετέχουν στην επεξεργασία πληροφοριών των δέκα από τα δώδεκα ζεύγη κρανιακών νεύρων. Τα νεύρα αυτά είναι περιφερικά που συνδέονται με τον εγκέφαλο και νευρώνουν τους μυς, τους αδένες και τους αισθητικούς υποδοχείς της κεφαλής και πολλά όργανα του θώρακα και της κοιλιάς [49].

Παρεγκεφαλίδα

Αποτελείται από τον παρεγκεφαλικό χιτώνα, ο οποίος είναι ένας εξωτερικός χιτώνας κυττάρων, και από πολλούς πυρήνες που βρίσκονται σε μεγαλύτερο βάθος. Η παρεγκεφαλίδα είναι σημαντικό κέντρο του συντονισμού των κινήσεων παρόλο που δεν ξεκινούν εκούσιες κινήσεις από αυτήν. Στις κινήσεις που αφορούν το ρόλο της παρεγκεφαλίδας, περιλαμβάνονται η στάση και η ισορροπία του σώματος. Για την ολοκλήρωση αυτών τον λειτουργιών η παρεγκεφαλίδα λαμβάνει πληροφορίες από τους μυς, τις αρθρώσεις, το δέρμα, τα σπλάχνα και από μέρη του

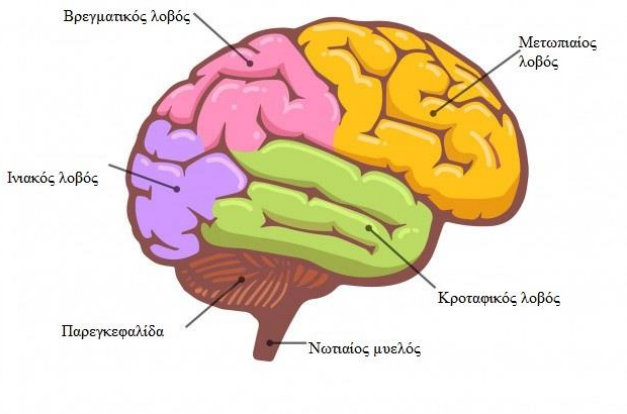
εγκεφάλου που παίζουν ρόλο στον έλεγχο των κινήσεων. Ακόμη παίζει ρόλο και σε μερικές μορφές μάθησης, αν και κατά βάση, οι λειτουργίες της είναι κυρίως κινητικές [49].

Πρόσθιος εγκέφαλος

Το μεγαλύτερο τμήμα του πρόσθιου εγκεφάλου καταλαμβάνεται από τα εγκεφαλικά ημισφαίρια, το δεξί και το αριστερό ημισφαίριο. Το κεντρικό τμήμα του πρόσθιου εγκεφάλου σχηματίζεται από τον διεγκέφαλο [49].

Α. Εγκεφαλικά Ημισφαίρια

Τα εγκεφαλικά ημισφαίρια αποτελούνται από ένα εξωτερικό κέλυφος φαιάς ουσίας, τον εγκεφαλικό φλοιό, που καλύπτει εμμύελες ίνες (λευκή ουσία). Οι χιτώνες του φλοιού των δυο ημισφαιρίων, αν και γενικά χωρίζονται από μία επιμήκη σχισμή, συνδέονται μεταξύ τους μέσω μιας μεγάλης δεσμίδας νευρικών ινών, το μεσολόβιο. Ο φλοιός παρουσιάζει πάρα πολλές αναδιπλώσεις με αποτέλεσμα το εμβαδόν του να είναι τέσσερις φορές μεγαλύτερο από ότι θα ήταν χωρίς αναδιπλώσεις, χωρίς να αυξάνεται ο όγκος του εγκεφάλου. Σε κάθε εγκεφαλικό ημισφαίριο ο φλοιός χωρίζεται σε τέσσερις λοβούς όπως φαίνεται στο σχήμα. Οι αισθητικές πληροφορίες από την περιφέρεια γίνονται αντιληπτές και συνειδητές μονάχα όταν καταλήξουν στον φλοιό! Οι σωματοαισθητικές, οι οπτικές και ακουστικές αισθητικές πληροφορίες καταλήγουν στον φλοιό του βρεγματικού, του ινιακού και κροταφικού λοβού αντίστοιχα. Από τον φλοιό, όμως, των ημισφαιρίων ξεκινούν και οι εντολές για τις εκούσιες κινήσεις. Ο φλοιός του μετωπιαίου λοβού είναι ο κινητικός φλοιός [49].



Εικόνα 3: Τα εγκεφαλικά ημισφαίρια.

Ο εγκεφαλικός φλοιός είναι το πιο σύνθετο μέρος επεξεργασίας πληροφοριών τους νευρικού συστήματος. Σε αυτή την περιοχή συλλέγονται βασικές προσαγωγές πληροφορίες και μετατρέπονται σε εικόνες που μπορούν να γίνουν αντιληπτές. Επίσης εκεί γίνεται και η τελική λεπτή ρύθμιση των συστημάτων ελέγχου των σκελετικών μυών. Στον φλοιό, οι νευρικές ίνες φτάνουν κυρίως μέσω του διεγκεφάλου και ειδικότερα μέσω του υποθαλάμου, μέσω άλλων περιοχών του φλοιού και μέσω του δικτυωτού σχηματισμού του στελέχους. Κάποιες από τις εισερχόμενες αυτές ίνες περιέχουν πληροφορίες που αφορούν γεγονότα του περιβάλλοντος, ενώ άλλες ίνες χρησιμεύουν στον έλεγχο της διεγερσιμότητας του φλοιού καθώς και στην κατεύθυνση της προσοχής προς συγκεκριμένα ερεθίσματα Τέλος ο εγκεφαλικός φλοιός συμμετέχει και στον έλεγχο της στάσης και της κίνησης, καθώς και στην λογική σκέψη, τη μάθηση και τη μνήμη [49].

Β. Διεγκέφαλος

Ο διεγκέφαλος αποτελείται από τον θάλαμο και τον υποθάλαμο. Ο θάλαμος αποτελεί μια συνάθροιση αρκετών μεγάλων πυρήνων που λειτουργούν ως συναπτικοί σταθμοί μεταβίβασης και σημαντικά κέντρα ανάλυσης και επεξεργασίας και ενδεχομένως τροποποίησης πληροφοριών. Όλες οι πληροφορίες που αποστέλλονται από τα περιφερικά όργανα περνούν από τον θάλαμο προκειμένου να φτάσουν στον φλοιό. Ακόμη ο θάλαμος παίζει ρόλο-κλειδί στην συνειδητοποίηση και συμμετέχει στον έλεγχο του συντονισμού των σκελετικών μυών [49].

Κάτω από τον θάλαμο βρίσκεται ο υποθάλαμος, μια περιοχή του εγκεφάλου, που αν και πάρα πολύ μικρή σε έκταση και σε βάρος, περιέχει διαφορετικές κυτταρικές ομάδες και οδούς υπεύθυνες για τον έλεγχο του ενδοκρινικής και νευρικής ρύθμισης. Είναι η περιοχή του εγκεφάλου, με κύρια λειτουργία την ομοιοστατική ρύθμιση του εσωτερικού περιβάλλοντος και των συμπεριφορών σχετικών με την αυτοσυντήρηση όπως είναι η πρόσληψη νερού και η αναπαραγωγή. Άλλες λειτουργίες του υποθαλάμου είναι η ρύθμιση της πρόσθιας υπόφυσης, του αυτόνομου νευρικού συστήματος, της συμπεριφοράς λήψης τροφής, και τέλος συμμετέχει στη γένεση της συναισθηματικής συμπεριφοράς [49].

Μερικές από τις περιοχές τους πρόσθιου εγκεφάλου, που αποτελούνται από λευκή και φαιά ουσία, μπορούν να καταταχθούν σε ένα λειτουργικό σύστημα, το μεταιχμιακό σύστημα. Αυτές οι περιοχές περιλαμβάνουν τμήματα του φλοιού του μετωπιαίου και του κροταφικού λοβού, τον θάλαμο και τον υποθάλαμο, καθώς και τις οδούς των ινών που συνδέουν μεταξύ τους δίκην κυκλώματος. Το μεταιχμιακό σύστημα σχετίζεται με τη μάθηση, την συναισθηματική εμπειρία

και συμπεριφορά, όπως επίσης και με ένα μεγάλο μέρος ενδοκρινικών και σπλαχνικών λειτουργιών. Πολλές από τις εξερχόμενες πληροφορίες του μεταιχμιακού συστήματος ρυθμίζονται από τον υποθάλαμο, ως συμπεριφορικές και ενδοκρινικές αποκρίσεις [49].

3.2 Η ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟΑΓΓΕΙΑΚΗ ΥΓΕΙΑ

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η συστηματική φλεγμονή συσχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την ενδοθηλιακή λειτουργία. Οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές είναι γνωστό ότι παίζουν ουσιαστικό ρόλο στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης και στην ανάπτυξη του αθηρώματος, γεγονότα, τα οποία είναι στενά συνδεδεμένα με την ανάπτυξη εγκεφαλοαγγειακής νόσου.

Η εγκεφαλοαγγειακή νόσος αναφέρεται σε μια ομάδα καταστάσεων, ασθενειών και διαταραχών που επηρεάζουν τα αιμοφόρα αγγεία και την παροχή αίματος στον εγκέφαλο. Η εγκεφαλοαγγειακή νόσος είναι ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα υγείας και αποτελεί την τρίτη κύρια αιτία θανάτου στις Ηνωμένες Πολιτείες και την κύρια αιτία αναπηρίας στους ενηλίκους. Εάν μια απόφραξη, δυσπλασία ή αιμορραγία εμποδίζει τα εγκεφαλικά κύτταρα να προσλάβουν αρκετό οξυγόνο, μπορεί να προκληθεί εγκεφαλική βλάβη. Η εγκεφαλοαγγειακή νόσος μπορεί να αναπτυχθεί από μια ποικιλία αιτιών, συμπεριλαμβανομένης της αθηροσκλήρωσης, όπου οι αρτηρίες γίνονται στενές. Οι εγκεφαλοαγγειακές παθήσεις περιλαμβάνουν το εγκεφαλικό επεισόδιο, την παροδική ισχαιμική προσβολή, το ανεύρυσμα και τη δυσπλασία των αγγείων. Το εγκεφαλικό επεισόδιο είναι η πιο συνηθισμένη μορφή των εγκεφαλοαγγειακών νόσων

Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο

Συμβαίνει όταν ένας θρόμβος ή αθηροσκληρωτική πλάκα μπλοκάρει ένα αιμοφόρο αγγείο που τροφοδοτεί αίμα στον εγκέφαλο. Ο θρόμβος μπορεί να σχηματιστεί σε μια αρτηρία που είναι ήδη στενή. Ένα εγκεφαλικό επεισόδιο συμβαίνει όταν η έλλειψη παροχής αίματος οδηγεί στο θάνατο των εγκεφαλικών κυττάρων.

Εμβολή

Το εμβολικό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι ο πιο κοινός τύπος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Εμβολή εμφανίζεται όταν ένας θρόμβος ξεσπά από ένα μέρος του σώματος και

ταξιδεύει στον εγκέφαλο για να μπλοκάρει μια μικρότερη αρτηρία. Τα άτομα που έχουν αρρυθμίες, που είναι καταστάσεις που προκαλούν ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό, είναι πιο επιρρεπείς σε ανάπτυξη εμβολής. Μια σχισμή στην εσωτερική επιφάνεια της καρωτιδικής αρτηρίας, που βρίσκεται στο λαιμό, μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η σχισμή αφήνει το αίμα να ρέει μεταξύ των στρωμάτων της καρωτίδας, περιορίζοντάς το και μειώνοντας την παροχή αίματος στον εγκέφαλο.

Αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο

Αυτό συμβαίνει όταν ένα αιμοφόρο αγγείο σε μέρος του εγκεφάλου εξασθενεί και ανοίγει, προκαλώντας διαρροή αίματος στον εγκέφαλο. Το διαρρέον αίμα ασκεί πίεση στον εγκεφαλικό ιστό, οδηγώντας σε οίδημα, το οποίο βλάπτει τον εγκεφαλικό ιστό. Η αιμορραγία μπορεί επίσης να αναγκάσει τα γειτονικά μέρη του εγκεφάλου να χάσουν την παροχή αίματος πλούσιου σε οξυγόνο.

Εγκεφαλικό ανεύρυσμα ή υποαραχνοειδής αιμορραγία

Αυτά μπορεί να προκύψουν από δομικά προβλήματα στα αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου. Το ανεύρυσμα είναι μια διόγκωση στο αρτηριακό τοίχωμα που μπορεί να σπάσει και να αιμορραγεί. Μια υποαραχνοειδής αιμορραγία συμβαίνει όταν ένα αιμοφόρο αγγείο σπάει και αιμορραγεί μεταξύ δύο μεμβρανών που περιβάλλουν τον εγκέφαλο. Αυτή η διαρροή αίματος μπορεί να βλάψει τα εγκεφαλικά κύτταρα.

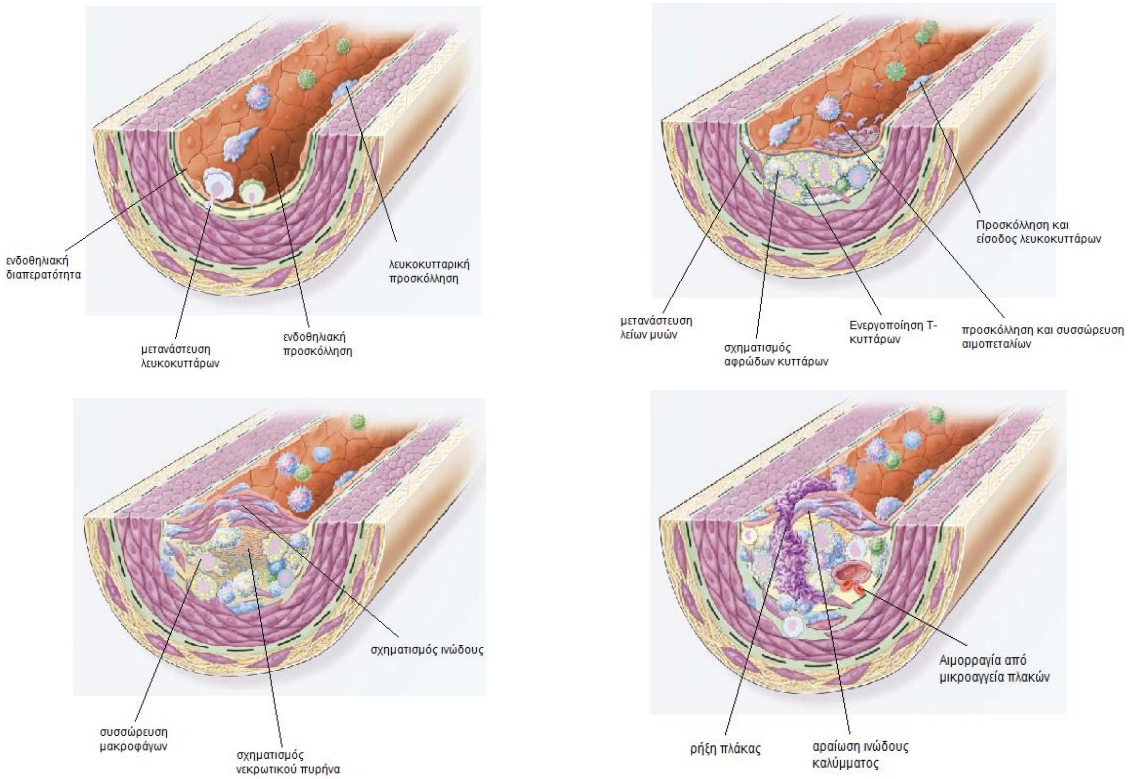
3.3 ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ – ΑΙΤΙΟ ΤΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η κύρια αιτία εγκεφαλοαγγειακής νόσου είναι η αθηροσκλήρωση. Αυτό συμβαίνει όταν τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης, μαζί με τη φλεγμονή στις αρτηρίες του εγκεφάλου, προκαλούν τη συσσώρευση χοληστερόλης ως μια παχιά, κηρώδη πλάκα που μπορεί να περιορίσει ή να εμποδίσει τη ροή του αίματος στις αρτηρίες. Η αθηροσκλήρωση είναι μια φλεγμονώδης νόσος.

Πολυάριθμες παθοφυσιολογικές παρατηρήσεις σε ανθρώπους και ζώα οδήγησαν στη διατύπωση της υπόθεσης ότι η απόκριση στον ιστικό τραυματισμό οδηγεί στην αθηροσκλήρωση [50]. Η πιο πρόσφατη εκδοχή αυτής της υπόθεσης δίνει έμφαση στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Όποια και αν είναι η διαδικασία, κάθε χαρακτηριστική αλλοίωση της

αθηροσκλήρωσης αντιπροσωπεύει ένα διαφορετικό στάδιο μιας χρόνιας φλεγμονώδους διαδικασίας στην αρτηρία: εάν είναι ασταμάτητη και υπερβολική, αυτή η διαδικασία θα οδηγήσει σε μια προχωρημένη, περίπλοκη αλλοίωση. Οι πιθανές αιτίες της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που οδηγούν σε αθηροσκλήρωση περιλαμβάνουν την αυξημένη και τροποποιημένη LDL, τις ελεύθερες ρίζες που προκαλούνται από το κάπνισμα, την υπέρταση και τον σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης οι διάφορες γενετικές αλλοιώσεις και οι μολυσματικοί μικροοργανισμοί αποτελούν άλλους πιθανούς παράγοντες της αθηροσκλήρωσης. Ανεξάρτητα από την αιτία της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, η αθηροσκλήρωση είναι μια ιδιαίτερα χαρακτηριστική απόκριση συγκεκριμένων αρτηριών [50-52].

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που προκύπτει από τη φλεγμονή οδηγεί σε αντισταθμιστικές αποκρίσεις που μεταβάλλουν τις φυσιολογικές ομοιοστατικές ιδιότητες του ενδοθηλίου. Έτσι, οι διάφορες μορφές τραυματισμού αυξάνουν τη διαπερατότητά του ενδοθηλίου στα λευκοκύτταρα, καθώς και την προσκόλληση των αιμοπεταλίων σε αυτό. Ο τραυματισμός προκαλεί επίσης στο ενδοθήλιο να έχει πηκτικών αντί αντιπηκτικών ιδιοτήτων και να σχηματίζει αγγειοδραστικά μόρια, κυτταροκίνες και αυξητικούς παράγοντες. Εάν η φλεγμονώδης απόκριση δεν εξουδετερώσει αποτελεσματικά ή απομακρύνει τους μολυσματικούς παράγοντες, μπορεί να συνεχιστεί επ' αόριστων. Με αυτόν τον τρόπο, η φλεγμονώδης απόκριση διεγείρει τη



Εικόνα 4: Η εξέλιξη αθηρωματικών πλακών

μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων λείου μυός που συγχωνεύονται με την περιοχή της φλεγμονής για να σχηματίσουν μια ενδιάμεση βλάβη. Εάν αυτές οι αποκρίσεις συνεχίσουν να είναι ακατάστατες, μπορούν να πυκνώσουν το αρτηριακό τοίχωμα, το οποίο αντισταθμίζεται με βαθμιαία διαστολή, έτσι ώστε μέχρι ένα σημείο, ο αυλός να παραμείνει αμετάβλητος, ένα φαινόμενο που ονομάζεται «αναδιαμόρφωση». Όσον αφορά τα φλεγμονώδη κύτταρα, σπάνια υπάρχουν κοκκιοκύτταρα κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε φάσης αθηρογένεσης**.** Αντ' αυτού, η απόκριση προκαλείται από μακροφάγα που προέρχονται από μονοκύτταρα και συγκεκριμένους υποτύπους Τ λεμφοκυττάρων σε κάθε στάδιο της νόσου [53, 54].

Η συνεχιζόμενη φλεγμονή οδηγεί σε αυξημένο αριθμό μακροφάγων και λεμφοκυττάρων, τα οποία και τα δύο μεταναστεύουν από το αίμα και πολλαπλασιάζονται εντός της βλάβης. Η ενεργοποίηση αυτών των κυττάρων οδηγεί στην απελευθέρωση υδρολυτικών ενζύμων, κυτταροκινών, χημειοκινών και αυξητικών παραγόντων, τα οποία μπορούν να προκαλέσουν περαιτέρω βλάβη και τελικά να οδηγήσουν σε τοπική νέκρωση. Έτσι, οι κύκλοι συσσώρευσης μονοπύρηνων κυττάρων, η μετανάστευση και ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων λείου μυός και ο σχηματισμός ινώδους ιστού, οδηγούν σε περαιτέρω διεύρυνση και αναδιάρθρωση της βλάβης, έτσι ώστε να καλύπτεται από ένα ινώδες κάλυμμα που επικαλύπτει έναν πυρήνα λιπιδίων και νεκρωτικού ιστού, η λεγόμενη προηγμένη και περίπλοκη κάκωση. Έτσι, η αρτηρία δεν μπορεί πλέον να αντισταθμιστεί με διαστολή. Η βλάβη μπορεί στη συνέχεια να εισβάλει στον αυλό και να αλλάξει τη ροή του αίματος [55, 56].

3.4. Η ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ

Προηγούμενες θεωρίες έδειχναν ότι η φλεγμονώδης απόκριση αντικατοπτρίζει ένα πρόσφατο ιστορικό μόλυνσης σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο [57]**.** Ωστόσο, αυτή εμφανίζεται και σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο χωρίς να υπάρχει μόλυνση και το επίπεδο αύξησης των αντιδρώντων οξείας φάσης μπορεί να παρέχει πληροφορίες σχετικά με την πρόγνωση εγκεφαλικού επεισοδίου. Οι κλινικές μελέτες έχουν συσχετίσει την ισχύ της οξείας απόκρισης με την πρώιμη και καθυστερημένη μοίρα των ασθενών με εγκεφαλικό επεισόδιο. Έτσι, ο ρυθμός καθίζησης των ερυθροκυττάρων (ESR) παραμένει ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας μετά από προσαρμογή για την αρχική σοβαρότητα του εγκεφαλικού επεισοδίου,

επιδημιολογικά χαρακτηριστικά ή ευρήματα νευροαπεικόνισης [58, 59]. Είναι σημαντικό ότι η απόκριση οξείας φάσης είναι σχετική σε ασθενείς στους οποίους έχει αποκλειστεί η πρόσφατη λοίμωξη, γεγονός που υποδηλώνει ότι δεν προέρχεται, αλλά συμβάλλει στην επιδείνωση του εγκεφαλικού. Πιο πρόσφατα, κάποιοι επιστήμονες έχουν δείξει ότι το ποσοστό των επιζώντων από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο 3 χρόνια μετά το συμβάν είναι σημαντικά χαμηλότερο εάν το επίπεδο της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) αυξηθεί κατά τη στιγμή της έναρξης του εγκεφαλικού επεισοδίου. Διαπιστώθηκε επίσης ότι οι ασθενείς με υψηλό ESR είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο επανεμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου εντός 2 εβδομάδων από την έναρξη του εγκεφαλικού επεισοδίου [60, 61].

Σε μια σειρά 231 ασθενών με πρώτο οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, οι ασθενείς που υπέστησαν πρόωρη νευρολογική επιδείνωση είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα IL-6 στο πλάσμα σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν επιδείνωση. Αυτή η συσχέτιση παρατηρήθηκε σε ασθενείς με νόσο μεγάλου αγγείου, έμφραγμα του δακτύλου, καρδιακή εμβολή και σε ασθενείς με εγκεφαλικό άγνωστο αίτιο. Η ίδια σχέση επίσης παρατηρείται τόσο σε φλοιώδες όσο και σε υποφλοιώδες εγκεφαλικό επεισόδιο [62].

Άλλες μελέτες έχουν επίσης τονίσει το ρόλο του παράγοντα νέκρωσης όγκου TNF-α ή του μορίου ενδοκυτταρικής προσκόλλησης 1 (ICAM-1) στην επιδείνωση του εγκεφαλικού επεισοδίου. Αντίθετα, ένα υψηλότερο επίπεδο αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η IL-10, έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο επιδείνωσης του εγκεφαλικού επεισοδίου, αν και μέχρι στιγμής αυτό το αποτέλεσμα περιορίζεται σε αυτούς τους ασθενείς με ασθένεια μικρών αγγείων [63, 64].

Σε μια άλλη προοπτική μελέτη διερευνήθηκε εάν οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φλεγμονωδών διαμεσολαβητών, δηλαδή των πρωτεασών και των κυτταροκινών, ως δείκτες ενεργοποίησης των συστημικών λευκοκυττάρων, αυξάνονται σε ασθενείς με οξείες ισχαιμικές εγκεφαλοαγγειακές παθήσεις. Μετρήθηκαν τα επίπεδα πλάσματος της συνδεδεμένης με ουδετερόφιλη ζελατινάση λιποκαλίνης (NGAL), ουδετερόφιλης πρωτεϊνάσης 4 (NP4), TNF-α και διαλυτού πρωτεϊνικού υποδοχέα TNF-1 (sTNFR-1), σε 120 ασθενείς με οξεία ισχαιμική εγκεφαλοαγγειακή προσβολή (72 με εγκεφαλικό επεισόδιο και 48 με παροδική ισχαιμική προσβολή [TIA]) και σε 35 υγιή άτομα ηλικίας και φύλου. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, τα επίπεδα NGAL και NP4 στο πλάσμα ήταν υψηλότερα στην ομάδα εγκεφαλικού επεισοδίου και στην ομάδα TIA, και τα επίπεδα sTNFR-1 στο πλάσμα ήταν υψηλότερα στην ομάδα εγκεφαλικού.

Υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ινωδογόνου στο πλάσμα και εκείνων των δύο sTNFR-1 και NGAL και μεταξύ του ρυθμού καθίζησης των ερυθροκυττάρων και των επιπέδων πλάσματος τόσο του sTNFR-1 όσο και τ NGAL [65].

3.5 Η ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΣΤΙΣ ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ

Οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες είναι μια ομάδα χρόνιων, προοδευτικών διαταραχών που χαρακτηρίζονται από τη σταδιακή απώλεια νευρώνων σε διακριτές περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος. Επηρεάζονται ιδιαίτερα τμήματα του εγκεφάλου, του νωτιαίου μυελού ή των περιφερικών νεύρων. Ανάλογα με τη νευροεκφυλιστική ασθένεια, μπορεί να διαταράσσεται η αντίληψη, η κίνηση, η δύναμη, ο συντονισμός, η αίσθηση ή ο αυτοέλεγχος. Η φλεγμονή είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό των νευροεκφυλιστικών ασθενειών. Ενώ η ίδια η φλεγμονή μπορεί να μην είναι το γεγονός που προκαλεί νευροεκφυλισμό, υπάρχουν ενδείξεις ότι η χρόνια φλεγμονή, που αφορά τη μικρογλοία και την ενεργοποίηση αστροκυττάρων, συμβάλλει στην πρόοδο της νόσου. Η φλεγμονώδης απόκριση έχει εμπλακεί σε διάφορες νευροεκφυλιστικές ασθένειες όπως η νόσος του Alzheimer (AD), η νόσος του Parkinson (PD), η νόσος του Huntington (HD) και η πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση (ALS). Αυτές οι παθολογίες έχουν διαφορετικές αιτίες και συνέπειες και υπάρχουν ενδείξεις ότι ο περιορισμός της φλεγμονής μπορεί είτε να καθυστερήσει την έναρξη, είτε να μειώσει τα συμπτώματα. Η μικρογλοία μπορεί να έχει τρεις διαφορετικές μορφολογίες: ήρεμη, ενεργοποιημένη και αμοιβαδοειδής / φαγοκυτταρική. Ο υγιής, μη φλεγμονώδης εγκέφαλος περιέχει σχεδόν εξ ολοκλήρου «ήρεμη» μικρογλοία, που έχει πολλές διακλαδώσεις, με ένα μικρό, στατικό κυτταρικό σώμα, και αναζητά ενεργά βλάβες στον εγκέφαλο και παθογόνα κύτταρα. Ανάλογα με την παθολογία, διαφορετικά μονοπάτια συμβάλλουν στις νευροεκφυλιστικές διεργασίες που ενεργοποιούνται από τη φλεγμονή. Παράγοντες που απελευθερώνονται από κατεστραμμένους νευρώνες όπως α-συνουκλεΐνη στη PD, εναποθέσεις συσσωματωμάτων αμυλοειδούς στην AD, και υπεροξειδίου δισμουτάσης 1 στην ASL προκαλούν την ενεργοποίηση μικρογλοίας και αστροκυττάρων τα οποία, με τη σειρά τους, απελευθερώνουν προ-φλεγμονώδη μόρια. Επιπλέον, η φλεγμονή οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες. Τα αστροκύτταρα απελευθερώνουν ROS και NO που, μαζί με τη διέγερση της οξειδάσης του NADPH, προκαλούν ενεργοποίηση της μικρολογοίας . Στη συνέχεια, η ενεργοποιημένη μικρογλοία μπορεί να

εκκρίνει σήματα για την πρόσληψη CD4 + και CD25 + Τ-κυττάρων, τα οποία επηρεάζουν άμεσα τους νευρώνες μέσω αλληλεπίδρασης Fas / Fas-ligand, οδηγώντας στον κυτταρικό θάνατο [66].

Ωστόσο, άλλα γεγονότα, όπως η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, η συσσωμάτωση πρωτεϊνών, η τοξικότητα του γλουταμινικού και η απώλεια υποστήριξης τροφικού παράγοντα, μπορεί να προάγουν τον θάνατο των νευρωνικών κυττάρων. Για παράδειγμα, ο TNF-α ενεργοποιεί τη μικρογλοία και προκαλεί νευροτοξικότητα στους κινητικούς νευρώνες. Οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές όπως οι TNF-α, IL-1β και IL-6 που προέρχονται από μη νευρικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένης της μικρογλοίας, ρυθμίζουν την πρόοδο του νευρωνικού κυτταρικού θανάτου σε νευροεκφυλιστικές νόσους. Η απόπτωση και η νέκρωση των νευρώνων οδηγούν στην απελευθέρωση του ATP, το οποίο ενεργοποιεί περαιτέρω τη μικρογλοία [66].

3.6. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Όπως φαίνεται, η εγκεφαλική νόσος είναι μια σύνθετη κατάσταση και επί του παρόντος υπάρχουν διάφοροι φλεγμονώδεις δείκτες οι οποίοι μπορούν να μετρηθούν για τον προσδιορισμό του τύπου και της σοβαρότητας της εγκεφαλικής κατάστασης.

Λιποκαλίνη που σχετίζεται με την ζελατινάση σε ουδετερόφιλα ορού

Η λιποκαλίνη-2 (LCN2), επίσης γνωστή ως λιποκαλίνη που σχετίζεται με τη ζελατινάση των ουδετερόφιλων (NGAL), είναι μια εκκρινόμενη γλυκοπρωτεΐνη που ανήκει σε μια ομάδα μεταφορέων των μικρών λιπόφιλων μορίων στην κυκλοφορία. Η NGAL χαρακτηρίστηκε πρόσφατα ως κυτταροκίνη που προέρχεται από λιπώδη ιστό. Αυτή η αδιποκίνη θεωρείται ότι δεσμεύει μικρές ουσίες, όπως στεροειδή και λιποπολυσακχαρίτες και έχει αναφερθεί ότι έχει ρόλους στην επαγωγή απόπτωσης στα αιμοποιητικά κύτταρα, στη μεταφορά λιπαρών οξέων και σιδήρου και στη ρύθμιση της φλεγμονής και της μεταβολικής ομοιόστασης. Πρόσφατα, η NGAL έχει αναδειχθεί ως ένας χρήσιμος βιοχημικός δείκτης και για τις ρευματικές ασθένειες [67].

Μεταξύ των μελών της υπεροικογένειας των αδιποκινών, η NGAL αποτελεί ένα πλειοτροπικό μόριο που εμπλέκεται σε μια ποικιλία φυσιολογικών και παθοφυσιολογικών διεργασιών, όπως η μεταβολική ομοιόσταση, η απόπτωση, η μόλυνση και η φλεγμονή. Στην πραγματικότητα, αυτή

η αδιποκίνη έχει προταθεί ως βιοδείκτης οξείας νεφρικής βλάβης, νεφρίτιδας λύκου, καρδιαγγειακών ασθενειών ή εντερικής φλεγμονής [67].

Στο ΚΝΣ, αρχικά, η ανοδική της ρύθμιση είχε περιγραφεί σε ομογενοποιημένα κύτταρα ολόκληρου του εγκεφάλου ως απόκριση σε φλεγμονή που είχε προκληθεί από περιφερική χορήγηση τερεβινθίνης. Αργότερα άλλες περιγραφές έδειξαν αύξηση της NGAL στον εγκέφαλο μετά από περιφερική φλεγμονώδη διέγερση (με LPS) και σε ζωικά μοντέλα νόσων του ΚΝΣ, όπως αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (EAE) και AD, και σε τραυματισμό του νωτιαίου μυελού. Σε αυτό το πλαίσιο, η NGAL είναι πιθανό να εμπλέκεται σε πανομοιότυπους μηχανισμούς με εκείνους που περιγράφονται στην περιφέρεια, όπως στη διαμόρφωση της έμφυτης ανοσοαπόκρισης (μέσω δέσμευσης σιδεροφόρου και ομοιόστασης σιδήρου), στην ισορροπία μεταξύ αντιδράσεων προ-και αντιφλεγμονώδους, στην κυτταρική ενεργοποίηση και την κυτταρική μετανάστευση, και, τελικά, επίσης σε μηχανισμούς που δεν έχουν προσδιοριστεί ακόμα ή δεν προσδιορίζονται σαφώς [68]. Ακόμη έχει παρατηρηθεί, ότι τα επίπεδα NGAL ήταν σημαντικά υψηλότερα σε άτομα με αυξημένα επίπεδα αμυλοειδούς-β (Αβ), μια ουσία που αυξάνεται δεκαετίες πριν φανεί οποιοδήποτε γνωσιακό σύμπτωμα. Επιπλέον, διερευνητικές αναλύσεις αποκάλυψαν ότι τα επίπεδα της NGAL στο πλάσμα συσχετίστηκαν με ένα μέτρο της εκτελεστικής λειτουργίας. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν έναν ρόλο της κυκλοφορίας της NGAL στην παθογένεση της AD και αυξάνουν την πιθανότητα ότι αυτή η γλυκοπρωτεΐνη θα μπορούσε να είναι βιοδείκτης παθολογίας AD και εκτελεστικής δυσλειτουργίας [67].

Η NGAL έχει υποτεθεί ότι είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής φλεγμονής, νευροτοξικότητας και ομοιόστασης εγκεφαλικού σιδήρου. Όλα από τα παραπάνω μπορούν να συμβάλουν άμεσα στην παθογένεση της AD. Ωστόσο, εάν παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση AD είναι αμφιλεγόμενη. Το γονίδιο NGAL σε ένα μοντέλο με ποντικούς J20 μείωσε σημαντικά την εγκεφαλική συσσώρευση σιδήρου στον ιππόκαμπο, αλλά δεν επηρέασε τη γνώση, το φορτίο πλάκας Αβ και την ενεργοποίηση της γλοίας [69]. Μία πιθανή εξήγηση για το μηδενικό αποτέλεσμα, ιδιαίτερα στη γνώση, είναι ότι η NGAL μπορεί να δράσει με μια πολύπλοκη διπλή ικανότητα να έχει έναν βασικό ωφέλιμο ρόλο όπως με τη λειτουργία του ιππόκαμπου, αλλά όταν προκαλείται σε υψηλά επίπεδα, μπορεί να είναι επιζήμια με την ενίσχυση νευροτοξικότητα και προαγωγή της παθολογικής συσσώρευσης σιδήρου στον εγκέφαλο [70, 71].

Παράγοντας νέκρωσης όγκων-α

Ο TNF-α είναι ένα συστατικό της απόκρισης οξείας φάσης και παράγεται κυρίως από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, αλλά μπορεί να παραχθεί και από πολλά άλλα ανοσοκύτταρα όπως τα ουδετερόφιλα, τα φυσικά κύτταρα φονιάδες και τα ηωσινόφιλα. Ο TNF-α δεν είναι συνήθως ανιχνεύσιμος σε έναν υγιή ξενιστή, αλλά τα επίπεδα γίνονται αυξημένα σε έναν αριθμό φλεγμονωδών και μολυσματικών καταστάσεων. Το κύριο διεγερτικό σήμα της παραγωγής TNF-α είναι το LPS, αλλά πολλές άλλες παθολογικές καταστάσεις όπως η λοίμωξη από τραύμα, η εξασθενημένη επούλωση πληγών και η καρδιακή ανεπάρκεια προκαλούν επίσης την παραγωγή του. Ο TNF-α μεσολαβεί σε διάφορες διεργασίες όπως ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση και η απόπτωση.

Καθώς ο TNF-α θεωρείται ο κύριος ρυθμιστής της προ-φλεγμονώδους παραγωγής, μετριέται συνήθως για να εκτιμηθεί η κατάσταση της φλεγμονής. Ωστόσο, το καθαρό αποτέλεσμα του TNF-α εξαρτάται από το κυτταρικό πλαίσιο και τη συγκέντρωσή του στους ιστούς. Τα αποτελέσματα του TNF διαμεσολαβούνται μέσω σύνδεσης με τους υποδοχείς μεμβράνης TNFR1 (CD120a) και TNFR2 (CD120b). Ο TNFR1 βρίσκεται στα περισσότερα ανθρώπινα κύτταρα και είναι ο υποδοχέας μέσω του οποίου δημιουργούνται τα προ-φλεγμονώδη αποτελέσματα. Τα κυκλοφορόντα TNFR1 και TNRF2 παράγονται με διάσπαση από την κυτταρική μεμβράνη μέσω του TNF μετατρεπτικού ενζύμου (TAOE), μιας μεταλλοπρωτεάσης, επίσης αναφερόμενης ως περιοχής αποσιτονίνης και μεταλλοπεπτιδάσης [72].

Ειδική ενολάση νευρώνα

Η ενολάση είναι ένα γλυκολυτικό ένζυμο που καταλύει τη μετατροπή του 2-φωσφογλυκερινικού οξέος σε φωσφοενελοπυροσταφυλικό οξύ. Υπάρχει υπό τη μορφή αρκετών ειδικών ισοενζύμων, αποτελούμενων από ομο- ή ετεροδιμερή 3 διαφορετικών ισομερών μονομερούς (α, β και γ). Η ειδική ενολάση νευρώνα (NSE) είναι ένα γ-ομοδιμερές και αντιπροσωπεύει το κυρίαρχο ισοένζυμο ενολάσης που βρίσκεται σε νευρωνικούς και νευροενδοκρινικούς ιστούς. Τα επίπεδα του σε άλλους ιστούς, εκτός από τα ερυθροκύτταρα, είναι αμελητέα. Ο χρόνος ημιζωής της NSE στα σωματικά υγρά είναι περίπου 24 ώρες. Λόγω αυτής της εξειδίκευσης των οργάνων, οι συγκεντρώσεις NSE στον ορό ή, πιο συχνά, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF), συχνά αυξάνονται σε ασθένειες που οδηγούν σε σχετική ταχεία

νευρωνική καταστροφή (ώρες / ημέρες έως εβδομάδες και όχι μήνες έως χρόνια). Η μέτρηση του NSE στον ορό του CSF μπορεί ως εκ τούτου να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση μιας ποικιλίας νευρωνικών καταστροφικών και νευροεκφυλιστικών διαταραχών. Εμφανίζεται αυξημένο στο εγκεφαλικό επεισόδιο και σε εγκεφαλική βλάβη και φαίνεται να συσχετίζεται με τον όγκο του ιστού που έχει προσβληθεί. Υψηλότερες συγκεντρώσεις NSE έχουν ανιχνευθεί στην φαιά ουσία των ενηλίκων εγκεφάλων, ενώ χαμηλότερα επίπεδα NSE αναφέρονται στη λευκή ουσία. Έτσι, η NSE θα μπορούσε να είναι ένας βιοχημικός δείκτης για την εκτίμηση της νευρωνικής βλάβης στις εγκεφαλικές βλάβες [73].

Η NSE έχει εμπλακεί σε ισχαιμία, υποξία και ποικίλες μεταβολικές, πολλαπλασιαστικές, φλεγμονώδεις, αυτοάνοσες και νευροεκφυλιστικές ασθένειες. Η σταδιακή απώλεια νευρώνων και οι συναπτικές συνδέσεις είναι κοινά χαρακτηριστικά νευροεκφυλιστικών διαταραχών, όπου ο βαθμός νευρωνικής απώλειας συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα NSE στον ορό και στο CSF, και με την κλινική εξέλιξη της νόσου. Η πρόσφατη μελέτη μας προτείνει έναν φλεγμονώδη ρόλο για τη NSE στον οξύ τραυματισμό του νωτιαίου μυελού (SCI), μια καταστροφική και εξουθενωτική κατάσταση με προοδευτικές παθολογικές αλλαγές που περιλαμβάνουν πολύπλοκους και εξελισσόμενους μοριακούς καταρράκτες. Τα επίπεδα έκφρασης της NSE σε διαφορετικούς ιστούς μετά από SCI σε αρουραίους βρέθηκαν να αυξάνονται σημαντικά μετά από οξεία SCI και η αναστολή της έκφρασης και της δραστηριότητας NSE μείωσε τον δευτερογενή τραυματισμό στην SCI. Επιπλέον, η αναστολή της NSE έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τις φλεγμονώδεις χημειοκίνες / κυτταροκίνες, ρυθμίζει τις μεταβολικές ορμόνες και μειώνει τη γλοίωση μετά από SCI μέσω διακριτών κυτταρικών και μεταβολικών οδών. Ωστόσο, ο ειδικός ρόλος της NSE σε φλεγμονώδεις καταστάσεις μετά το SCI και οι μηχανισμοί με τους οποίους τα υψηλά επίπεδα NSE μπορούν να επηρεάσουν τον νευροεκφυλισμό στο SCI, παραμένουν ασαφείς [73].

Η NSE εμπλέκεται και στη φλεγμονή, αν και ο ρόλος της δεν έχει διασαφηνιστεί πλήρως. Θεωρείται βιοδείκτης του νευρωνικού στρες και έχει προγνωστικό δυναμικό για μια ποικιλία νευρολογικών διαταραχών. Τα επίπεδα NSE στον ορό είναι σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς με δυσμενές νευρολογικό αποτέλεσμα σε διάφορες καταστάσεις. Επιπλέον, ο βαθμός αναπηρίας και τα νευρολογικά ελλείμματα συσχετίζονται συχνά με αυξημένες συγκεντρώσεις NSE, υποδηλώνοντας την προγνωστική του αξία. Η αυξημένη NSE θεωρείται δείκτης οξειδωτικής βλάβης και είναι η υποκείμενη παράμετρος αρκετών νευροεκφυλιστικών διαταραχών, όπως η νόσος Huntington, η αταξία Friedreich, η κληρονομική σπαστική παραπληγία, οι σπάνιες

οικογενειακές μορφές της νόσου Parkinson, η νόσος του Alzheimer, και αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση. Σε μια πρόσφατη μελέτη, οι συγκεντρώσεις NSE στον ορό μετρήθηκαν σε ασθενείς με καρδιακή ανακοπή από πέντε νοσοκομεία στη Γερμανία, την Αυστρία και την Ιταλία, και τα αποτελέσματα αναλύθηκαν**.** Οι υψηλές συγκεντρώσεις στον ορό NSE προέβλεπαν κακή νευρολογική έκβαση στην πλειονότητα των ασθενών με καρδιακή ανακοπή. Τα επίπεδα NSE έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη της νευρολογικής έκβασης σε τραυματική εγκεφαλική βλάβη και ασθενειών του αμφιβληστροειδούς, όπως η αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς. Ανιχνεύτηκαν υψηλότερα επίπεδα NSE στην κληρονομική οπτική νευροπάθεια του Leber, μια μιτοχονδριακή νόσος που επηρεάζει τα κύτταρα του γαγγλίου του αμφιβληστροειδούς [73].

Σε μια μελέτη που εξέταζε τη σχέση της NSE με την εγκεφαλοαγγειακή νόσο, παρατηρήθηκε ότι σε περιπτώσεις υποξίας-ισχαιμίας υπάρχει στενή συσχέτιση μεταξύ των τιμών NSE στο πλάσμα κατά τις πρώτες 72 ώρες και του κλινικού αποτελέσματος. Στο εγκεφαλικό έμφραγμα και στην ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, η υψηλή NSE στο πλάσμα έδειξε ως επί το πλείστον δυσμενές αποτέλεσμα, αλλά οι χαμηλές τιμές δεν επέτρεψαν μια αξιόπιστη προγνωστική εκτίμηση. Σε περιπτώσεις εγκεφαλικού εμφράγματος και ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας με δευτερογενή νευρωνική καταστροφή (για παράδειγμα, λόγω κακοήθους οιδήματος), η αύξηση των συγκεντρώσεων NSE στο πλάσμα προηγήθηκε της αλλαγής κλινικών ή άλλων διαγνωστικών παραμέτρων [74].

D-διμερές

Άλλος ένας βιοδείκτης έχει σχετιστεί με ισχαιμικά επεισόδια είναι το D-διμερές (DDMER). Το DDMER είναι προϊόν ινωδόλυσης και σχηματίζεται όταν το πλέγμα του ινώδους αποικοδομείται από την πλασμίνη. Αποτελεί συστατικό της αντίδρασης οξείας φάσης και η παραγωγή του διεγείρει υψηλά επίπεδα κυτοκινών όπως η IL-6. Με τη σειρά του, το DDMER και άλλα προϊόντα αποικοδόμησης του ινώδους μπορούν επίσης να επηρεάσουν τις φλεγμονώδεις και οξείας φάσης αποκρίσεις, προωθώντας την ενεργοποίηση ουδετερόφιλων και μονοκυττάρων, προκαλώντας την απελευθέρωση της IL-6. Γενικά το DDMER θεωρείται δείκτης της δραστηριότητας της πλασμίνης και της ινωδόλυσης, αλλά υψηλά επίπεδα στο πλάσμα αναφέρονται σε εγκεφαλικές νόσους και άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι αποτέλεσμα απόφραξης μίας από τις αρτηρίες που τροφοδοτούν τον εγκέφαλο, με επακόλουθη μείωση της περιφερειακής εγκεφαλικής ροής αίματος. Σχεδόν όλες οι οξείες αποφράξεις αποτελούνται από θρόμβο λόγω τοπικών αθηροσκληρωτικών / αρτηροθρομβωτικών βλαβών ή εμβολών από μακρινές αρτηριακές ή καρδιακές πηγές. Μόλις σχηματιστεί ένα θρόμβος σε μία φλέβα ή αρτηρία, οι συγκεντρώσεις DDMER αυξάνονται. Έτσι, η ανίχνευση αυξημένων επιπέδων DDMER μπορεί να βοηθήσει στη διαφοροποίηση των αιμοστατικών διαταραχών. Ως προϊόν αντίδρασης του ενδοαγγειακού σχηματισμού θρόμβου και της θρομβόλυσης, το DDMER μπορεί να παρέχει ένδειξη ως προς την υπερπηκτική κατάσταση στους ασθενείς [75, 76].

Στην παρούσα μελέτη γίνεται η εκτίμηση της εγκεφαλικής κατάστασης μετρώντας την χρονική απόκριση των παραπάνω κυτταροκινών και φλεγμονοδών δεικτών (CRP, NGAL, DDMR, NSE) και του διαλυτού υποδοχέα (sTNFR1) στην παρατεταμένη και επίπονη άσκηση στους δρομείς του «Σπάρταθλον» για να παραχθούν περαιτέρω στοιχεία σχετικά με τις επιδράσεις αυτού του τύπου άσκησης στην εγκεφαλική υγεία των αθλητών. Η υπόθεσή μας ήταν ότι η παρατεταμένη άσκηση θα επηρέαζε τις κυτταροκίνες, αλλά καθώς αυτοί οι ελίτ αθλητές ήταν καλά εκπαιδευμένοι, τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής θα κανονικοποιηθούν μετά από μια περίοδο ανάκαμψης 48 ωρών μετά το τέλος του αγώνα, γεγονός που υποδηλώνει ότι δεν θα επιδεινωθεί η εγκεφαλική κατάσταση.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι η εξέταση και η ανάλυση της επίδρασης της συμμετοχής και ολοκλήρωσης του υπερμαραθωνίου ''Σπάρταθλον'', στην εγκεφαλική υγεία των αθλητών.

2.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Ερευνητικό πρωτόκολλο

Το δείγμα της έρευνας αποτέλεσαν 14 άνδρες αθλητές υπερμαραθωνίου, που συμμετείχαν και ολοκλήρωσαν τον υπερμαραθώνιο αγώνα ''Σπάρταθλον''.

Πραγματοποιήθηκε λήψη αίματος από τους 14 αθλητές 1-2 μέρες πριν την έναρξη του αγώνα, αμέσως μετά τη λήξη του (μόνο από τους 13 αθλητές) και 36-48 ώρες μετά τη λήξη του, από τους 14 αθλητές.

Χαρακτηριστικά	Μέσος Όρος ± Τυπική Απόκλιση	Ελάχιστο	Μέγιστο
Ηλικία (έτη)	42,76 ± 7,49	27	51
Βάρος (kg)	75,93 ± 6,19	66	85
Ύψος (cm)	181,07 ± 7,52	170	194

Πίνακας 2: Μέσος όρος και τυπική απόκλιση της ηλικίας και των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών των αθλητών

Αιμοληψίες

Σε κάθε αιμοληψία ελήφθησαν 20 mL αίματος συνολικά, στα οποία έγινε απομόνωση του ορού (vacuntainers ορού).

Απομόνωση ορού από το αίμα

Όργανα: Φυγόκεντρος (Avanti 30 centrifuge, Beckman)

Αναλυτική πορεία: Αρχικά ελήφθησαν 10 mL αίματος σε σωλήνες αιμοληψίας κενού των 10 mL και αφέθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά. Έπειτα, φυγοκεντρήθηκαν στα 1500 x g για 10 λεπτά σε θερμοκρασία 20 °C. Το υπερκείμενο, το οποίο παραλήφθηκε, αποτελεί τον ορό.

Προσδιορισμός των δεικτών CRP, DDMER, NGAL, NSE, sTNFR1

Ο προσδιορισμός των δεικτών CRP, DDMER, NGAL, NSE και sTNFR1 στον ορό έγινε με την τεχνολογία Biochip Array Technology (BAT) και χρησιμοποιήθηκε ο αναλυτής Evidence Investigator. Η τεχνολογία BAT, η οποία βασίζεται στις αποδεδειγμένες αρχές ELISA, είναι μια πλατφόρμα δοκιμών ανοσοπροσδιορισμού για την ταυτόχρονη δοκιμή πολλαπλών αναλύσεων μιας ομάδας σχετικών ουσιών. Η τεχνολογία λειτουργεί συνδυάζοντας έναν πίνακα σχετικών αναλυτικών ουσιών σε ένα μόνο βιοτσίπ με ένα μόνο σύνολο αντιδραστηρίων, ελέγχων και βαθμονομητών. Κάθε βιοτσίπ έχει 25 διακριτές περιοχές δοκιμής (Discrete Test Regions, DTRs) και κάθε DTR διαθέτει μια μεμονωμένη αναλυτική ουσία για δοκιμή. Χρησιμοποιείται μόνο ένα μη διαιρεμένο δείγμα. Τα αποτελέσματα διαβάζονται από μια κάμερα CCD (Charge - Coupled Device) και ένα προσαρμοσμένο λογισμικό επεξεργασίας εικόνας.

Έχουν δημιουργηθεί πίνακες της Randox, που έχουν σχεδιαστεί για την ταυτόχρονη μέτρηση αναλυτών που σχετίζονται με δυσλειτουργίες του νευρικού συστήματος, όπως εγκεφαλοαγγειακή νόσο, νόσος του Alzheimer και σκλήρυνση κατά πλάκας.

Το βιοτσίπ με διαστάσεις 9x9 δρα ως στερεά φάση και ως δοχείο αντίδρασης και είναι προκατασκευασμένα με μια σειρά DTRs , με ένα διαφορετικό τεστ να βρίσκεται σε κάθε DTR. Ένα βιοτσίπ χρησιμοποιείται ανά δείγμα για την ταυτόχρονη παραγωγή αποτελεσμάτων πολλαπλών δοκιμών.

Η επιφάνεια του βιοτσίπ επικαλύπτεται χημικά χρησιμοποιώντας μια διαδικασία σιλανοποίησης που επιτρέπει: α) την ενεργοποίηση της επιφάνειας του βιοτσίπ και έτσι την εξασφάλιση ομοιομορφίας και επαναληψιμότητας και την ελαχιστοποίηση των παραλλαγών από παρτίδα σε παρτίδα, β)την τροποποίηση της χημικής σύστασης της επιφάνειας κατά τη διαδικασία ενεργοποίησης, ώστε να έχουμε ελεγχόμενη σύνδεση αντισωμάτων σε βέλτιστο προσανατολισμό.

Το σύστημα ανίχνευσης βιοτσίπ βασίζεται στο φαινόμενο της χημειοφωταύγειας. Αυτή είναι η εκπομπή φωτός, χωρίς θερμότητα, ως αποτέλεσμα μιας χημικής αντίδρασης. Ένα ένζυμο χρησιμοποιείται για να καταλύσει τη χημική αντίδραση στο βιοτσίπ που δημιουργεί το σήμα χημειοφωταύγειας. Το φως που εκπέμπεται από την αντίδραση χημειοφωταύγειας που λαμβάνει χώρα σε κάθε DTR ανιχνεύεται και ποσοτικοποιείται ταυτόχρονα χρησιμοποιώντας μια φωτογραφική μηχανή CCD. Αυτή η κάμερα CCD καταγράφει ταυτόχρονα την εκπομπή φωτός από όλες τις διακριτές τοποθεσίες δοκιμής στον φορέα βιοτσίπ.

Διαδικασία ανάλυσης

1. Χρησιμοποιείται ένα ειδικό απεικονιστικό λογισμικό που μεταφράζει το φωτεινό σήμα σε συγκέντρωση του κάθε δείκτη.
2. Η κάμερα αποτελείται από μια συλλογή φωτοευαίσθητων διόδων, που μετατρέπουν το φως σε ηλεκτρόνια για να παράγουν ηλεκτρικό φορτίο. Όσο πιο φωτεινό είναι το φως που χτυπά μία μονή δίοδο, τόσο μεγαλύτερο είναι το ηλεκτρικό φορτίο που συσσωρεύεται σε αυτήν την τοποθεσία
3. Ο βαθμός εκπομπής φωτός μπορεί επομένως να ποσοτικοποιηθεί με βάση την ισχύ του παραγόμενου ηλεκτρικού σήματος
4. Στη συνέχεια παράγεται μια πρότυπη εικόνα βιοτσίπ, η οποία υποβάλλεται σε ανάλυση εικόνας για ποσοτικοποίηση της εξόδου σήματος σε κάθε DTR
5. Τέλος χρησιμοποιείται μια καμπύλη αναφοράς για να προσδιοριστεί η συγκέντρωση για κάθε δείκτη

Στατιστική Ανάλυση

Τα δείγματα που έχουμε λάβει δεν μπορούν να θεωρηθούν ανεξάρτητα, καθώς οι μετρήσεις προέρχονται από ίδιους αθλητές. Η εξέταση της κανονικότητας των συνεχών μεταβλητών έγινε μέσω του ελέγχου Kolmogorov Smirnov. Για να εξάγουμε τα συμπεράσματα, εφαρμόσαμε παραμετρικό έλεγχο (για τα δεδομένα που ακολουθούν κανονική κατανομή) , μέσω ελέγχου T-Test, είτε μη παραμετρικό έλεγχο (για τα δεδομένα που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή), μέσω του ελέγχου πρόσημου (Sign Test) και του ελέγχου Signed rank sum του Wilcoxon για ζευγαρωτές παρατηρήσεις. Όλες οι αναφερόμενες τιμές πιθανοτήτων (p) βασίζονται σε αμφίπλευρους ελέγχους και συγκρίνονται στο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%. Για όλους τους στατιστικούς υπολογισμούς χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SPSS.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Για την διεξαγωγή του πειράματος έχουμε λάβει 3 μετρήσεις από 14 αθλητές. Η πρώτη μέτρηση έγινε 1-2 μέρες πριν την έναρξη του αγώνα, η δεύτερη αμέσως μετά τον τερματισμό και η τρίτη 36-48 ώρες μετά την λήξη του αγώνα. Στην πρώτη και την τρίτη μέτρηση λάβαμε δείγματα από όλους τους αθλητές, ενώ στην δεύτερη μόνο από τους 13.

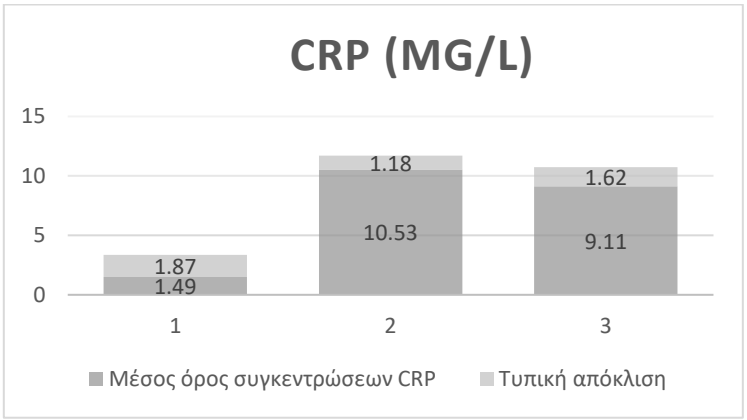
CRP

Στην πρώτη μέτρηση ο μέσος όρος των συγκεντρώσεων της CRP ήταν 1,49 ± 1,87 mg/L. Η κατώτερη τιμή της CRP ήταν 0,76 mg/L και η μεγαλύτερη 7,91 mg/L.

Στην δεύτερη μέτρηση, ο μέσος όρος των μετρήσεων παρουσίασε αύξηση σε 10,53±1,18mg/L. Η χαμηλότερη τιμή της CRP που βρέθηκε ήταν 8,48 mg/L ενώ η μεγαλύτερη 12mg/L. Σε όλους τους αθλητές παρατηρήθηκε αύξηση της συγκέντρωσης κατά τη δεύτερη μέτρηση.

Κατά την τρίτη μέτρηση ο μέσος όρος των μετρήσεων ήταν 9,11±1,62 mg/L, δηλαδή ελάχιστα μειωμένος σε σχέση με τη δεύτερη μέτρηση. Η κατώτερη τιμή ήταν 4,59 mg/L ενώ η μεγαλύτερη 10,58 mg/L. Σε σχέση με τη δεύτερη μέτρηση σε 11 αθλητές (84,6%) αυξήθηκε η συγκέντρωση, ενώ σε 2 αθλητές (15,4%) μειώθηκε. Σε σχέση με την πρώτη μέτρηση, οι συγκεντρώσεις της CRP ήταν αυξημένες σε όλους τους αθλητές.

Συγκρίνοντας τους μέσους όρους, παρατηρούμε ότι υπάρχει μια αύξηση στις τιμές της CRP από την πρώτη μέτρηση (1,49 ± 1,87 mg/L) στη δεύτερη (10,53±1,18mg/L), ενώ στην τρίτη υπάρχει μια μικρή μείωση (9,11±1,62 mg/L). Σύμφωνα με την τιμή του p-value, υπάρχει στατιστική σημαντικότητα μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης μέτρησης (p=0,000), μεταξύ της πρώτης και της τρίτης (p=0,000), αλλά και μεταξύ της δεύτερης και της τρίτης (0.022).



DDMER

Κατά την πρώτη μέτρηση, βρέθηκε ο μέσος όρος των συγκεντρώσεων να είναι 151,52±132,19 ng/mL. Η κατώτερη τιμή ήταν 22,88 ng/mL και η ανώτερη 487,11 ng/mL.

Στην δεύτερη μέτρηση ο μέσος όρος παρουσιάστηκε ελαφρώς αυξημένος σε σχέση με την πρώτη μέτρηση και ήταν 178,38±212,37 ng/mL. Η μικρότερη τιμή ήταν 32,33 ng/mL και η μεγαλύτερη 678,52 ng/mL. Σε 8 αθλητές (61,5%) η συγκέντρωση DDMER μειώθηκε ενώ σε 5 αθλητές (38,5%) αυξήθηκε.

Κατά την τρίτη μέτρηση η συγκέντρωση βρέθηκε κατά μέσο όρο 107,96±75,14 ng/mL με χαμηλότερη τιμή τα 35,5 ng/mL και με υψηλότερη τα 284,04 ng/mL. Ο μέσος όρος παρατηρήθηκε μειωμένος σε σχέση με την πρώτη, αλλά και με τη δεύτερη μέτρηση. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα της πρώτης και της τρίτης μέτρησης σε 8 αθλητές (57,1%) η συγκέντρωση D-διμερούς αυξήθηκε ενώ σε 6 αθλητές (42,9%) μειώθηκε. Ανάμεσα στην δεύτερη και την τρίτη μέτρηση, βρέθηκε ότι αυξήθηκε η συγκέντρωση σε 6 αθλητές (46,2%), ενώ μειώθηκε σε 7 αθλητές (53,8%).

Συγκρίνοντας τους μέσους όρους, παρατηρούμε μικρή αύξηση από την πρώτη στη δεύτερη μέτρηση και ύστερα μικρή μείωση από την δεύτερη μέτρηση στην τρίτη. Μετά από την στατιστική ανάλυση των 3 μετρήσεων και σύμφωνα με την τιμή του p-value, διεξάγεται το συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των 3 μετρήσεων (p=0,581 , p=1,000, p=1,000).

NSE

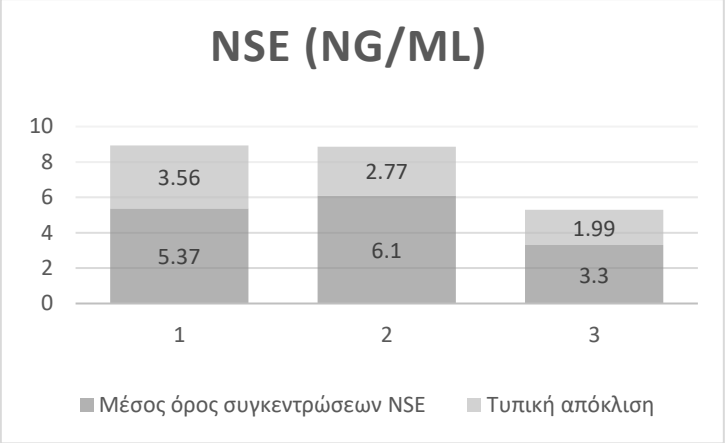
Στους 14 αθλητές του δείγματος μας, η συγκέντρωση της NSE, πριν την έναρξη του αγώνα ήταν κατά μέσο όρο 5,37±3,56 ng/mL. Η ελάχιστη τιμή βρέθηκε να είναι 2,23 ng/mL και η μέγιστη 16,31 ng/mL.

Κατά τη δεύτερη μέτρηση, η συγκέντρωση της NSE ήταν κατά μέσο όρο 6,1±2,77 ng/mL. Η μικρότερη συγκέντρωση ήταν 2,59 ng/mL, ενώ η μεγαλύτερη 10,84 ng/mL. Βλέπουμε δηλαδή ότι σε σχέση με την πρώτη μέτρηση, υπήρξε μια μικρή αύξηση της συγκέντρωσης της NSE. Σε 10 αθλητές (76,9%) παρατηρήθηκε αύξηση της συγκέντρωσης μετά τη λήξη του αγώνα, ενώ σε 3 αθλητές (23,1%) μειώθηκε η συγκέντρωση.

Στην τρίτη μέτρηση, η συγκέντρωση της NSE, βρέθηκε ελαφρώς μειωμένη σε σχέση με τη δεύτερη μέτρηση και κατά μέσο όρο ήταν 3,3±1,99 ng/mL. Μάλιστα, βρέθηκε να είναι μικρότερη ακόμα και από την πρώτη μέτρηση που κάναμε. Η μικρότερη τιμή της NSE στην τρίτη μέτρηση ήταν 0,61 ng/mL και η μεγαλύτερη 9,04 ng/mL. Συγκριτικά με την δεύτερη μέτρηση, η

συγκέντρωση της NSE μειώθηκε σε όλους τους αθλητές (92,3%) εκτός από έναν (7,7%) , στον οποίο αυξήθηκε. Σε σχέση με την πρώτη μέτρηση, μειώθηκε σε 11 αθλητές (78,6%)και σε 3 αθλητές (21,4%) αυξήθηκε.

Παρατηρώντας τους μέσους όρους των συγκεντρώσεων NSE βλέπουμε μια αύξηση από την πρώτη στη δεύτερη μέτρηση και μετά, μια μείωση από την δεύτερη στην τρίτη. Από τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων και σύμφωνα με τις τιμές των p-value των ελέγχων (p=0,267), μπορούμε να πούμε ότι η πρώτη και η δεύτερη μέτρηση της NSE δεν έχουν κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά. Αντίθετα υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της πρώτης και της τρίτης μέτρησης (p=0,035), όπως επίσης και μεταξύ της δεύτερης και τρίτης μέτρησης (p= 0.006).



NGAL

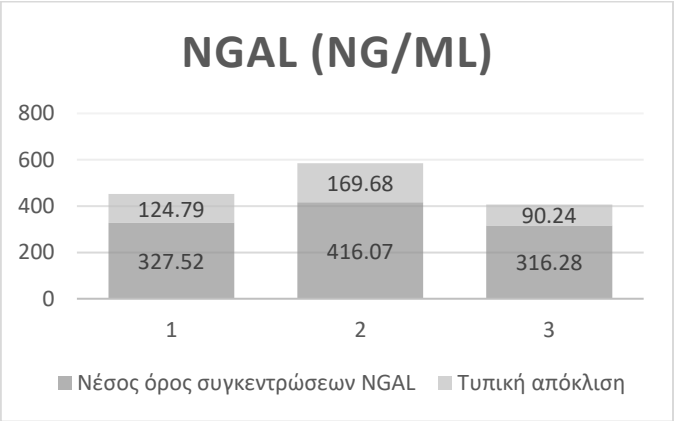
Η συγκέντρωση της NGAL στην πρώτη μέτρηση, βρέθηκε κατά μέσο όρο 327,52±124,79 ng/mL. Η μικρότερη τιμή του ήταν 162,66 ng/mL και η μεγαλύτερη 621,15 ng/mL.

Όταν έγινε η δεύτερη μέτρηση, ο μέσος όρος της συγκέντρωσης ήταν 416,07±169,68 ng/mL, δηλαδή αυξημένος σε σχέση με την πρώτη μέτρηση. Η ελάχιστη τιμή που βρέθηκε ανάμεσα στους αθλητές ήταν 138,76 ng/mL, ενώ η μεγαλύτερη 679,41 ng/mL. Από τους 13 αθλητές, 9 αθλητές (69,2%) είχαν αυξημένη συγκέντρωση συγκριτικά με την πρώτη μέτρηση, 4 αθλητές (30,8%) είχαν μειωμένη.

Στην τρίτη μέτρηση, ο μέσος όρος των συγκεντρώσεων της NGAL ήταν 316,28±90,24 ng/mL, με ελάχιστη τιμή τα 177,23 ng/mL και μέγιστη τα 515,44 ng/mL. Βλέπουμε δηλαδή, ότι μετά από 36-48 ώρες, η συγκέντρωση της NGAL μειώθηκε και έφτασε σχεδόν την τιμή που είχε αρχικά πριν τον αγώνα. Συγκρίνοντας τη δεύτερη με την τρίτη μέτρηση, σε 9 αθλητές (69,2%) μειώθηκε

η συγκέντρωση, και σε 4 (30,8%) αυξήθηκε. Ανάμεσα στην πρώτη και την τρίτη μέτρηση, σε 5 αθλητές (35,7%) μειώθηκε η συγκέντρωση, ενώ σε 9 (64,3%) αυξήθηκε.

Μετά από τη σύγκριση των μετρήσεων σε κάθε χρονική στιγμή παρατηρούμε ότι οι συγκεντρώσεις της NGAL κατά τη δεύτερη μέτρηση, που πραγματοποιήθηκε στην Σπάρτη έχουν αυξηθεί, ενώ στην επόμενη μέτρηση μετά από 36-48 ώρες μειώνονται πάλι. Από την στατιστική ανάλυση των δεδομένων αυτών, φαίνεται πως η πρώτη και η δεύτερη μέτρηση δεν έχουν σημαντική διαφορά (p=0.144). Το ίδιο ισχύει και για τη σχέση μεταξύ της πρώτης και της τρίτης μέτρησης (p=0.723). Ωστόσο, μεταξύ της δεύτερης και της τρίτης μέτρησης υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά (p=0.005).



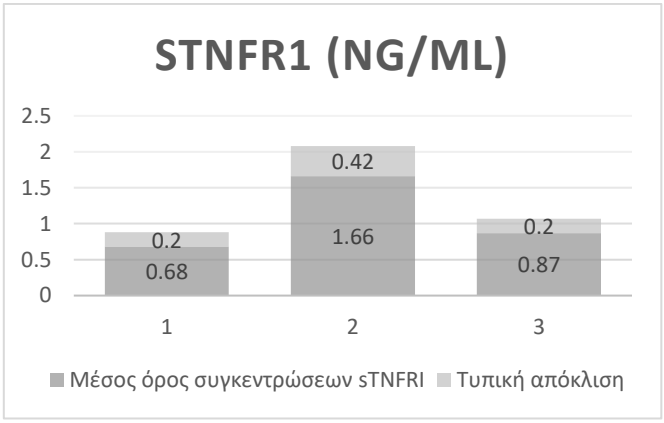
sTNFRI

Στην πρώτη μέτρηση, η συγκέντρωση του δείκτη sTNFRI ήταν κατά μέσο όρο 0,68±0,2 ng/mL. Η μικρότερη τιμή που βρέθηκε ήταν 0,47 ng/mL και η μεγαλύτερη 1,23 ng/mL.

Όταν έγινε η δεύτερη μέτρηση, ο μέσος όρος των συγκεντρώσεων ήταν 1,66±0,42 ng/mL, με μικρότερη τιμή τα 0,94 ng/mL και μεγαλύτερη τα 2,31 ng/mL. Σε σχέση με τον μέσο όρο από την πρώτη μέτρηση, βλέπουμε ότι είναι αυξημένος. Συγκρίνοντας της 2 μετρήσεις, παρατηρούμε ότι και στους 13 αθλητές τα επίπεδα του sTNFRI αυξήθηκαν κατά τη λήξη του αγώνα.

Η συγκέντρωση του sTNFRI της τρίτης μέτρησης στους 14 αθλητές, ήταν κατά μέσο όρο 0,87±0,2 ng/mL. Δηλαδή μειώθηκε συγκριτικά με την δεύτερη μέτρηση. Η μικρότερη συγκέντρωση που βρέθηκε ήταν 0,62 ng/mL, ενώ η μεγαλύτερη 1,44 ng/mL. Συγκριτικά με την δεύτερη μέτρηση η συγκέντρωση του δείκτη μειώθηκε σε όλους του αθλητές. Συγκριτικά με την πρώτη μέτρηση, η συγκέντρωση του sTNFRI παρουσιάζεται αυξημένη στους 13 αθλητές (92,9%), ενώ σε έναν μόνο (7,1%) έχει μειωθεί.

Αν συγκρίνουμε τους μέσους όρους από κάθε μέτρηση, μπορούμε να αποφανθούμε, ότι συγκέντρωση αυξάνεται από την αρχή μέχρι τη λήξη του αγώνα, ενώ στη συνέχεια και 36-48 ώρες μετά, μειώνεται μέχρι μια τιμή λίγο υψηλότερη από την τιμή της πρώτης μέτρησης. Μετά από την στατιστική ανάλυση αυτών των δεδομένων, συμπεραίνουμε ότι ανάμεσα στην πρώτη και τη δεύτερη μέτρηση υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά (p=0,000). Σημαντική διαφορά υπάρχει επίσης και ανάμεσα στην πρώτη και την τρίτη μέτρηση (p=0,002), αλλά και ανάμεσα στην δεύτερη και την τρίτη μέτρηση (p=0.000).



	1η Μέτρηση 1-2 ημέρες πριν τον αγώνα (to)	2η Μέτρηση Αμέσως μετά την λήξη του αγώνα (t_1)	3η Μέτρηση 36-48 ώρες μετά τον αγώνα (t_2)	p-value
CRP (mg/L)	1,49 ± 1,87	10,53 ± 1,18	9,11 ± 1,62	$0,000^1/0,000^2/0,022^3$
DDMER (ng/mL)	151,52 ± 132,19	178,38 ± 212,37	107,96 ± 75,14	$0,581^1/1,000^2/1,000^3$
NSE (ng/mL)	5,37 ± 3,56	6,1 ± 2,77	3,3 ± 1,99	$0,267^1/0,035^2/0.006^3$
NGAL (ng/mL)	327,52 ± 124,79	416,07 ± 169,68	316,28 ± 90,24	$0.144^1/0.723^2/0.005^3$
sTNFRI (ng/mL)	0,68 ± 0,2	1,66 ± 0,42	0,87 ± 0,2	$0,000^1/0,002^2/0.000^3$

Πίνακας 3: Στατιστική συσχέτιση μεταξύ των μέσων όρων των τιμών ανά χρονική στιγμή

1: Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ των τιμών των to και t1
2: Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ των τιμών των to και t2
3: Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ των τιμών των t1 και t2

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ

Γενικά οι αγώνες υπερμαραθωνίου, ανήκουν σε μια από τις δυσκολότερες κατηγορίες αγωνισμάτων και συγκεκριμένα το Σπάρταθλον, είναι από τους μεγαλύτερους σε διάρκεια υπερμαραθώνιους παγκοσμίως. Είναι επομένως λογικό, οι αθλητές αυτού του αγωνίσματος να υφίστανται μεγάλη σωματική καταπόνηση καθ' όλη τη διάρκεια του αγώνα. Αυτή η έντονη φυσική καταπόνηση υποβαθμίζει την φυσιολογική λειτουργία διάφορων οργάνων και ιστών και έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία μιας φλεγμονώδους κατάστασης.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της CRP μετά τη λήξη του αγώνα, ενώ μετά από 36-48 ώρες τα επίπεδά της στο πλάσμα μειώθηκαν, αλλά και πάλι ήταν υψηλότερα της αρχικής μέτρησης. Το ίδιο ισχύει και για τον sTNFR1. Ομοίως, από άλλες μελέτες που έχουν διεξαχθεί στο παρελθόν και που αφορούσαν την επίδραση των αγώνων υπεραποστάσεων στην φλεγμονή και τους φλεγμονώδεις δείκτες, έχει επίσης παρατηρηθεί αύξηση αυτών των δυο προ-φλεγμονωδών δεικτών που υποδηλώνουν την ύπαρξη μιας γενικής φλεγμονώδους κατάστασης στον οργανισμό [31]. Επίσης, αυτοί οι δείκτες έχουν συσχετιστεί και με την ενδοθηλιακή λειτουργία. Προηγούμενες μελέτες ανέφεραν ότι η παρατεταμένη έντονη άσκηση αυξάνει τους φλεγμονώδεις και ενδοθηλιακούς δείκτες, οι οποίοι φτάνουν σε επίπεδα που παρατηρούνται σε μείζον τραύμα, σηπτικό σοκ, συστηματική φλεγμονή ή κατάσταση κοντά στο θάνατο [77, 78]. Ωστόσο, οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες ανέφεραν αναστρέψιμη ή παροδική αύξηση και ανάκαμψη εντός ωρών έως ημερών μετά τον τερματισμό της άσκησης. Η ισορροπία μεταξύ ενδοθηλιακού τραυματισμού και ανάρρωσης είναι ζωτικής σημασίας για τη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων [79]. Έχει γίνει σαφές, ότι οι φλεγμονώδεις διεργασίες παίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στην αθηροσκλήρωση όσο και στην οξεία φάση και την εξέλιξη του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Φαίνεται επίσης, ότι η φλεγμονή τροφοδοτεί την αθηροσκλήρωση και μπορεί να λειτουργήσει ως γέφυρα μεταξύ της αθηροσκλήρωσης και της αθηροθρόμβωσης. Ένα αυξανόμενο σύνολο στοιχείων δείχνει ότι και τα αιμοπετάλια ενεργούν ως εξέχοντες παράγοντες σε αυτές τις διαδικασίες ασθένειας.

Επιπροσθέτως, ένα κοινό χαρακτηριστικό των νευροεκφυλιστικών ασθενειών είναι επίσης η φλεγμονή. Παρόλο που η ίδια η φλεγμονή δεν είναι το αίτιο του νευροεκφυλισμού, υπάρχουν ενδείξεις ότι η χρόνια φλεγμονή, συμβάλλει στην πρόοδο της νόσου, μέσω μηχανισμών που αφορούν την ενεργοποίηση αστροκυττάρων και της μικρογλοίας. Για παράδειγμα, ο TNF-α

ενεργοποιεί τη μικρογλοία και προκαλεί νευροτοξικότητα στους κινητικούς νευρώνες. Επίσης η CRP έχει βρεθεί σε αυξημένα επίπεδα σε διάφορες νευροεκφυλιστικές ασθένειες όπως όπως η νόσος του Alzheimer (AD), η νόσος του Parkinson (PD), η νόσος του Huntington (HD) και η πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση (ALS) [66].

Όπως είδαμε στην παρούσα μελέτη, τα επίπεδα της CRP και του sTNFR1 δεν επανήλθαν στα φυσιολογικά επίπεδα μετά την λήξη του αγώνα. Αυτή η ανάπτυξη φλεγμονής στον αθλητή, σε περίπτωση που δεν αντιμετωπιστεί επαρκώς, μπορεί να μεταβεί σε χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση, γεγονός που πιθανότατα θα έχει συνέπειες στην εγκεφαλική υγεία του αθλητή.

Από τα αποτελέσματα της μελέτης μας για την NSE, είδαμε ότι δεν υπήρχε σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης του μετά την ολοκλήρωση του αγώνα. Ωστόσο, υπήρχε σημαντική μείωση μετά από 36-48 ώρες από τη λήξη του αγώνα. Σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες, σε περιπτώσεις υποξίας-ισχαιμίας υπάρχει στενή συσχέτιση μεταξύ των τιμών NSE στο πλάσμα κατά τις πρώτες 72 ώρες και του κλινικού αποτελέσματος και μάλιστα τα αυξημένα επίπεδα της NSE πλάσματος έδειχναν δυσμενή αποτελέσματα [74]. Επιπλέον η αυξημένη NSE θεωρείται δείκτης οξειδωτικής βλάβης και είναι η υποκείμενη παράμετρος αρκετών νευροεκφυλιστικών διαταραχών. Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα δεδομένα και το αποτέλεσμα της μελέτης μας, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι αυτή η μείωση της NSE 36-48 ώρες μετά τον αγώνα, όχι μόνο δεν επηρεάζει αρνητικά την εγκεφαλοαγγειακή υγεία του αθλητή, αλλά μπορεί να συμβάλλει θετικά στην εγκεφαλική του υγεία. Παρόλα αυτά, θα χρειαστούν περαιτέρω κλινικές μελέτες, ώστε να επιβεβαιωθεί αυτή η υπόθεση.

Για το DDMER, βρέθηκε ότι δεν υπήρχε κάποια σημαντική συσχέτιση μεταξύ των μετρήσεων και ούτε παρατηρήθηκε μεγάλη διακύμανση των συγκεντρώσεων ανάμεσα στις μετρήσεις, οπότε φαίνεται ότι ο υπερμαραθώνιος δεν επηρέασε τα επίπεδά στο πλάσμα. Παρόμοια αποτελέσματα είχαμε και για τη NGAL, με την διαφορά ότι στην τρίτη μέτρηση σημειώθηκε σημαντική μείωση σε σχέση με την δεύτερη μέτρηση. Όπως είδαμε προηγουμένως σε μια άλλη μελέτη που μετρήθηκαν τα επίπεδα πλάσματος της NGAL, της ουδετερόφιλης πρωτεϊνάσης 4 (NP4), του TNF-α και του διαλυτού πρωτεϊνικού υποδοχέα TNF-1 (sTNFR-1), σε ασθενείς με οξεία ισχαιμική εγκεφαλοαγγειακή προσβολή και σε υγιή άτομα, τα επίπεδα NGAL και NP4 στο πλάσμα ήταν υψηλότερα στην ομάδα εγκεφαλικού επεισοδίου και στην ομάδα TIA, και τα επίπεδα sTNFR-1 στο πλάσμα ήταν υψηλότερα στην ομάδα εγκεφαλικού. Επιπλέον, η NGAL, σε αυξημένα επίπεδα, έχει υποτεθεί ότι είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής φλεγμονής,

νευροτοξικότητας και ομοιόστασης εγκεφαλικού σιδήρου, τα οποία μπορούν να συμβάλουν άμεσα στην παθογένεση της AD [67]. Όμως φαίνεται στο πείραμά μας ότι, ενώ αρχικά ο υπερμαραθώνιος οδήγησε σε μία μικρή και όχι σημαντική αύξηση του NGAL, στη συνέχεια η συγκέντρωση του μειώθηκε σημαντικά. Οπότε μπορούμε να υποθέσουμε ότι ο υπερμαραθώνιος δεν θα επηρεάσει την εγκεφαλική υγεία μέσω της αύξησης του συγκεκριμένου δείκτη.

Κλείνοντας, ο υπερμαραθώνιος και συγκεκριμένα το Σπάρταθλον, καθώς είναι ένα πολύ απαιτητικό αγώνισμα, μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε ιστούς και όργανα του αθλητή, με αποτέλεσμα να αναπτύσσεται φλεγμονή. Συνέπεια αυτής της φλεγμονής, είναι η αύξηση κάποιων φλεγμονωδών δεικτών που σχετίζονται με την υγεία του εγκέφαλου. Ωστόσο η φλεγμονή για να οδηγήσει σε οποιαδήποτε εγκεφαλική ασθένεια, θα πρέπει να είναι χρόνια κάτι το οποίο δεν μπορεί να φανεί στο πείραμα μας, αφού τα επίπεδα τον δεικτών που μετρήθηκαν φαίνεται να επανέρχονται στα φυσιολογικά. Επίσης έχουμε λάβει μέτρηση μόνο μέχρι 36-48 ώρες μετά τον αγώνα, που είναι αρκετά μικρό χρονικό διάστημα για να διεξαχθεί κάποιο συμπέρασμα τόσο για την χρονιότητα της φλεγμονής, όσο και για το αν θα έχει κάποια επίδραση στο νευρικό σύστημα. Όπως φαίνεται δηλαδή, υπάρχουν μεγάλα περιθώρια ακόμα για περαιτέρω διερεύνηση και να γίνει καλύτερα κατανοητό αυτό το θέμα. Κάποιοι ακόμη παράγοντες που θα πρέπει να ληφθούν υπόψη στο μέλλον είναι κάποια βιοχημικά χαρακτηριστικά τον συμμετεχόντων και η διατροφική τους κατάσταση. Τέλος είναι σημαντικό να ληφθεί μεγαλύτερο δείγμα αθλητών ώστε να μπορέσουμε να οδηγηθούμε σε ασφαλέστερα και πιο ολοκληρωμένα συμπεράσματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Zaryski, C. and D.J. Smith, *Training Principles and Issues for Ultra-endurance Athletes.* Current Sports Medicine Reports, 2005. **4**(3): p. 165-170.
2. Knechtle, B. and P.T. Nikolaidis, *Physiology and pathophysiology in ultra-marathon running.* Frontiers in physiology, 2018. **9**: p. 634.
3. 246klm, S.I.H.U.-R.A.-S. *Σπάρταθλον - Ιστορικά Στοιχεία*. 2018; Available from: https://www.spartathlon.gr/el/the-spartathlon-race-el/historical-information-el.html.
4. 246klm, S.I.H.U.-R.A.-S., *Σπάρταθλον - Η διαδρομή*. 2018.
5. Medzhitov, R., *Origin and physiological roles of inflammation.* Nature, 2008. **454**(7203): p. 428-435.
6. Medzhitov, R. and C.A. Janeway, *Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition.* Cell, 1997. **91**(3): p. 295-298.
7. Rakoff-Nahoum, S., et al., *Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis.* Cell, 2004. **118**(2): p. 229-241.
8. Morley, J.J. and I. Kushner, *Serum C-reactive protein levels in disease.* Annals of the New York Academy of Sciences, 1982. **389**(1): p. 406-418.
9. Maes, M., et al., *Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: modulation by psychotropic drugs.* Psychiatry research, 1997. **66**(1): p. 1-11.
10. Gabay, C. and I. Kushner, *Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation.* New England journal of medicine, 1999. **340**(6): p. 448-454.
11. Gauldie, J., et al., *Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 1987. **84**(20): p. 7251-7255.
12. Richards, C., et al., *Murine cardiotrophin-1 stimulates the acute-phase response in rat hepatocytes and H35 hepatoma cells.* Journal of interferon & cytokine research, 1996. **16**(1): p. 69-75.
13. Mackiewicz, A., et al., *Effects of cytokine combinations on acute phase protein production in two human hepatoma cell lines.* The Journal of Immunology, 1991. **146**(9): p. 3032-3037.
14. Dinarello, C., *Cytokines as Endogenous Pyrogens: In Fever: basic mechanisms and management.* New York, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997.
15. Sarraf, P., et al., *Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia.* The Journal of experimental medicine, 1997. **185**(1): p. 171-176.
16. Means Jr, R.T., *Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokine-mediated anemia.* Stem cells, 1995. **13**(1): p. 32-37.
17. Weiss, G., C. Bogdan, and M.W. Hentze, *Pathways for the regulation of macrophage iron metabolism by the anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-13.* The Journal of Immunology, 1997. **158**(1): p. 420-425.
18. Zeidler, C., et al., *In vivo effects of interleukin-6 on thrombopoiesis in healthy and irradiated primates [see comments].* 1992.
19. De Benedetti, F., et al., *Interleukin 6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-I. A model for stunted growth in children with chronic inflammation.* The Journal of clinical investigation, 1997. **99**(4): p. 643-650.
20. Kushner, I., *Semantics, inflammation, cytokines and common sense.* Cytokine & growth factor reviews, 1998. **9**(3-4): p. 191-196.
21. Koopman, W.J., *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*, in *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*. 1997. p. 2 v. 2374-2.
22. Zouki, C., et al., *Prevention of In vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein.* The Journal of Clinical Investigation, 1997. **100**(3): p. 522-529.
23. Leggate, M., et al., *The response of interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor isoforms following intermittent high intensity and continuous moderate intensity cycling.* Cell Stress and Chaperones, 2010. **15**(6): p. 827-833.

24. Pedersen, B.K., *Muscular interleukin-6 and its role as an energy sensor.* Medicine and science in sports and exercise, 2012. **44**(3): p. 392-396.
25. KELLER, C., et al., *Differential regulation of IL-6 and TNF-α via calcineurin in human skeletal muscle cells.* 2006: p. 36.3-4:141-147.
26. Febbraio, M.A., et al., *Interleukin-6 Is a Novel Factor Mediating Glucose Homeostasis During Skeletal Muscle Contraction.* Diabetes, 2004. **53**(7): p. 1643-1648.
27. Gray, S.R., et al., *The effect of interleukin-6 and the interleukin-6 receptor on glucose transport in mouse skeletal muscle.* Exp Physiol, 2009. **94**(8): p. 899-905.
28. Hibi, M., et al., *Molecular cloning and expression of an IL-6 signal transducer, gp130.* Cell, 1990. **63**(6): p. 1149-57.
29. Nimmo, M.A. and B. Ekblom, *Fatigue and illness in athletes.* Journal of Sports Sciences, 2007. **25**(sup1): p. S93-S102.
30. Smith, L.L., *Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress?* Med Sci Sports Exerc, 2000. **32**(2): p. 317-31.
31. Jee, H. and Y. Jin, *Effects of prolonged endurance exercise on vascular endothelial and inflammation markers.* Journal of sports science & medicine, 2012. **11**(4): p. 719.
32. Tousoulis, D., M. Charakida, and C. Stefanadis, *Endothelial function and inflammation in coronary artery disease.* Postgraduate Medical Journal, 2008. **84**(993): p. 368-371.
33. Blake, G.J. and P.M. Ridker, *Novel Clinical Markers of Vascular Wall Inflammation.* Circulation Research, 2001. **89**(9): p. 763-771.
34. Marsh, S.A. and J.S. Coombes, *Exercise and the endothelial cell.* Int J Cardiol, 2005. **99**(2): p. 165-9.
35. Powers, S.K., W.B. Nelson, and M.B. Hudson, *Exercise-induced oxidative stress in humans: cause and consequences.* Free Radical Biology and Medicine, 2011. **51**(5): p. 942-950.
36. Dillard, C.J., et al., *Effects of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation.* Journal of Applied Physiology, 1978. **45**(6): p. 927-932.
37. Dröge, W., *Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function.* Physiological Reviews, 2002. **82**(1): p. 47-95.
38. McClung, J.M., et al., *p38 MAPK links oxidative stress to autophagy-related gene expression in cachectic muscle wasting.* American Journal of Physiology-Cell Physiology, 2010. **298**(3): p. C542-C549.
39. McClung, J.M., et al., *Calpain-1 is required for hydrogen peroxide-induced myotube atrophy.* American Journal of Physiology-Cell Physiology, 2009. **296**(2): p. C363-C371.
40. Powers, S.K., et al., *Reactive oxygen species are signalling molecules for skeletal muscle adaptation.* Experimental Physiology, 2010. **95**(1): p. 1-9.
41. Powers, S.K. and M.J. Jackson, *Exercise-Induced Oxidative Stress: Cellular Mechanisms and Impact on Muscle Force Production.* Physiological Reviews, 2008. **88**(4): p. 1243-1276.
42. Sies, H., et al., *Oxidative stress: damage to intact cells and organs.* Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences, 1985. **311**(1152): p. 617-631.
43. Azzi, A., K.J.A. Davies, and F. Kelly, *Free radical biology - terminology and critical thinking.* FEBS letters, 2004. **558**(1-3): p. 3-6.
44. *Redefining Oxidative Stress.* Antioxidants & Redox Signaling, 2006. **8**(9-10): p. 1865-1879.
45. Popa-Wagner, A., et al., *ROS and Brain Diseases: The Good, the Bad, and the Ugly.* Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2013. **2013**: p. 963520.
46. REAGAN, L.P., A.M. MAGARIÑOS, and B.S. McEWEN, *Neurological Changes Induced by Stress in Streptozotocin Diabetic Rats.* Annals of the New York Academy of Sciences, 1999. **893**(1): p. 126-137.
47. Acar, A., et al., *Oxidative Damage is Ameliorated by Curcumin Treatment in Brain and Sciatic Nerve of Diabetic Rats.* International Journal of Neuroscience, 2012. **122**(7): p. 367-372.
48. Prabhakar, O., *Cerebroprotective effect of resveratrol through antioxidant and anti-inflammatory effects in diabetic rats.* Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 2013. **386**(8): p. 705-710.

49. Vander A., S.J., Luciano D., Τσακόπουλος Μ., *Φυσιολογία του Ανθρώπου*. 8η ed. 2011: Π.Χ. Πασχαλίδης.
50. Ross, R. and J.A. Glomset, *Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell.* Science, 1973. **180**(4093): p. 1332-1339.
51. Ross, R., *George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherosclerosis: a problem of the biology of arterial wall cells and their interactions with blood components.* Arteriosclerosis: An Official Journal of the American Heart Association, Inc., 1981. **1**(5): p. 293-311.
52. Ross, R., *The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s.* Nature, 1993. **362**(6423): p. 801-809.
53. Jonasson, L., et al., *Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque.* Arteriosclerosis: An Official Journal of the American Heart Association, Inc., 1986. **6**(2): p. 131-138.
54. Van der Wal, A., et al., *Atherosclerotic lesions in humans. In situ immunophenotypic analysis suggesting an immune mediated response.* Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology, 1989. **61**(2): p. 166.
55. Rains, E., *The role of macrophages.* Atherosclerosis and coronary artery disease, 1996: p. 539-555.
56. Falk, E., *Pathogenesis of plaque distruption.* Atherosclerosis and coronary artery disease, 1996: p. 539-555.
57. Syrjänen, J., et al., *Acute phase response in cerebral infarction.* Journal of clinical pathology, 1989. **42**(1): p. 63-68.
58. Chamorro, A., et al., *Early prediction of stroke severity: role of the erythrocyte sedimentation rate.* Stroke, 1995. **26**(4): p. 573-576.
59. Vila, N., et al., *Cytokine-induced inflammation and long-term stroke functional outcome.* Journal of the neurological sciences, 1999. **162**(2): p. 185-188.
60. Muir, K.W., et al., *C-reactive protein and outcome after ischemic stroke.* Stroke, 1999. **30**(5): p. 981-985.
61. Chamorro, A., et al., *The prognostic value of the acute-phase response in stroke recurrence.* European Journal of Neurology, 1997. **4**(5): p. 491-497.
62. Vila, N., et al., *Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke.* Stroke, 2000. **31**(10): p. 2325-2329.
63. Castellanos, M., et al., *Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions: a potential therapeutic target.* Stroke, 2002. **33**(4): p. 982-987.
64. Vila, N., et al., *Levels of anti-inflammatory cytokines and neurological worsening in acute ischemic stroke.* Stroke, 2003. **34**(3): p. 671-675.
65. Elneihoum, A., et al., *Leukocyte activation detected by increased plasma levels of inflammatory mediators in patients with ischemic cerebrovascular diseases.* Stroke, 1996. **27**(10): p. 1734-1738.
66. Nuzzo, D., et al., *Inflammatory mediators as biomarkers in brain disorders.* Inflammation, 2014. **37**(3): p. 639-648.
67. Eruysal, E., et al., *Plasma lipocalin-2 levels in the preclinical stage of Alzheimer's disease.* Alzheimers Dement (Amst), 2019. **11**: p. 646-653.
68. Ferreira, A.C., et al., *From the periphery to the brain: Lipocalin-2, a friend or foe?* Progress in neurobiology, 2015. **131**: p. 120-136.
69. Dekens, D.W., et al., *Lipocalin 2 contributes to brain iron dysregulation but does not affect cognition, plaque load, and glial activation in the J20 Alzheimer mouse model.* Journal of neuroinflammation, 2018. **15**(1): p. 330.
70. Ferreira, A.C., et al., *Lipocalin-2 is involved in emotional behaviors and cognitive function.* Frontiers in cellular neuroscience, 2013. **7**: p. 122.
71. Mucha, M., et al., *Lipocalin-2 controls neuronal excitability and anxiety by regulating dendritic spine formation and maturation.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2011. **108**(45): p. 18436-18441.
72. Sproston, N.R. and J.J. Ashworth, *Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection.* Frontiers in immunology, 2018. **9**: p. 754.

73. Haque, A., et al., *New insights into the role of neuron-specific enolase in neuro-inflammation, neurodegeneration, and neuroprotection.* Brain sciences, 2018. **8**(2): p. 33.
74. Schaarschmidt, H., H.W. Prange, and H. Reiber, *Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases.* stroke, 1994. **25**(3): p. 558-565.
75. Li, F., G. Zhang, and W. Zhao, *Coagulation and fibrinolytic activity in patients with acute cerebral infarction.* Chinese medical journal, 2003. **116**(3): p. 475.
76. Rosenberg, R.D., *Biochemistry of heparin antithrombin interactions, and the physiologic role of this natural anticoagulant mechanism.* The American journal of medicine, 1989. **87**(3): p. S2-S9.
77. Goussetis, E., et al., *Spartathlon, a 246 kilometer foot race: effects of acute inflammation induced by prolonged exercise on circulating progenitor reparative cells.* Blood Cells, Molecules, and Diseases, 2009. **42**(3): p. 294-299.
78. Margeli, A., et al., *Dramatic elevations of interleukin-6 and acute-phase reactants in athletes participating in the ultradistance foot race spartathlon: severe systemic inflammation and lipid and lipoprotein changes in protracted exercise.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(7): p. 3914-3918.
79. Endemann, D.H. and E.L. Schiffrin, *Endothelial dysfunction.* Journal of the American Society of Nephrology, 2004. **15**(8): p. 1983-1992.