



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Μπορούν οι υπερμαραθωνοδρόμοι να καταστρέψουν την εγκεφαλική τους υγεία μέσω της φλεγμονής; Μελέτη της εγκεφαλικής υγείας των υπερμαραθωνοδρόμων»

Φουντουλάκης Νεκτάριος

Αθήνα, 2021



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Τσίγκος Κωνσταντίνος, PhD

Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Διατροφής και Μεταβολισμού, Επιστήμη
Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών

Σκενδέρη Κατερίνα, PhD

ΕΔΙΠ Διατροφής και Μεταβολισμού Μακροσυστατικών και
Μικροσυστατικών, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Νομικός Τζώρτζης, PhD

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

Ο Φουντουλάκης Νεκτάριος 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.

Στην Αθηνά,

που με στηρίζει σε κάθε μου προσπάθεια

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο εργαστήριο Μεταβολισμού του ανθρώπου, του τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, υπό την επίβλεψη του Καθηγητή κου Τσίγκου Κωνσταντίνου, κατά το ακαδημαϊκό έτος 2020- 2021.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαιτέρως τον Καθηγητή κο Τσίγκο Κωνσταντίνο για την ανάθεση του παρόντος θέματος, την εμπιστοσύνη, την βοήθεια και την υποστήριξή του καθ' όλη την διάρκεια εκπόνησης της παρούσας εργασίας. Επιπροσθέτως, θα ήθελα να ευχαριστήσω και τα μέλη της τριμελούς επιτροπής μου για την πολύτιμη βοήθεια και τις συμβουλές τους, καθ' όλη την διάρκεια της χρονιάς.

Ακόμη, ένα τεράστιο ευχαριστώ οφείλω στην Καθηγήτρια κα Σκενδέρη Κατερίνα, καθώς χωρίς την βοήθειά της δεν θα είχα καταφέρει να ολοκληρώσω με επιτυχία την παρούσα εργασία. Συνέβαλε καθοριστικά στην εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας, καθώς με βοήθησε στον σχεδιασμό, στην διεξαγωγή και στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων όλων των πειραματικών διαδικασιών. Επίσης, την ευχαριστώ ιδιαίτερα για όλη την ψυχολογική και ηθική υποστήριξη και για την αμέριστη υπομονή της. Με βοήθησε να πιστέψω ότι με θέληση και σκληρή δουλειά όλοι οι στόχοι που έχω θέσει είναι εφικτοί.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όλα τα μέλη του εργαστηρίου για το ευχάριστο κλίμα, τη φιλοξενία τους και την βοήθειά τους σε ο,τι χρειάστηκα.

Τέλος, ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στην Αθηνά, για την αμέριστη στήριξή της σε όλες μου τις αποφάσεις, ακόμα και για την ψυχολογική της υποστήριξη. Δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω και τους γονείς μου, καθώς η επιμονή, η υπομονή και η θέλησή τους να πετύχω τους στόχους μου αποτέλεσαν για εμένα κινητήριο δύναμη.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη.....	7
Abstract.....	8
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	9
ΣΥΝΤΟΜΙΓΡΑΦΙΕΣ.....	10
Α΄ ΜΕΡΟΣ-ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ	11
1. ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ	12
2. ΠΕΡΙ ΥΠΕΡΜΑΡΑΘΩΝΙΩΝ ΑΓΩΝΩΝ	12
2.1 Γενικά περί Υπερμαραθωνίων Αγώνων.....	12
2.2 Περί «Σπάρταθλον»	13
2.3 Διαδρομή του αγωνίσματος.....	16
3. ΠΕΡΙ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ	17
3.1 Ανατομία και Φυσιολογία Εγκεφάλου.....	17
3.2 Αιμάτωση του Εγκεφάλου.....	27
4. ΠΕΡΙ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	29
4.1 Γενικές πληροφορίες	29
5. ΠΕΡΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ	31
5.1 Οξεία και Συστηματική Φλεγμονή.....	31
5.2 Φάσεις της Φλεγμονής	32
5.3 Οξεία και Χρόνια Φλεγμονή.....	32
5.3.1 Χαρακτηριστικά οξείας φλεγμονής.....	32
5.3.2 Χαρακτηριστικά χρόνιας φλεγμονής.....	33
5.3.3 Εκδηλώσεις της φλεγμονής.....	33
5.4 Επαγωγείς της φλεγμονής.....	34
5.4.1. Εξωγενείς Επαγωγείς της φλεγμονής.....	35
5.4.2. Ενδογενείς Επαγωγείς της φλεγμονής	37
5.5 Απάντηση οξείας φάσης	39
5.6 Ρύθμιση μεταβολών οξείας φάσης.....	40
5.7 Αναλυτικά η αντίδραση της οξείας φάσης.....	42
5.8 Υπερμαραθώνιος και φλεγμονή	46
5.8.1 Υπερβολική Άσκηση.....	47
5.8.2 Ενδοθηλιακή λειτουργία	48
5.8.3 Ανοσοποιητικό Σύστημα	49

5.9 Υπερμαραθώνιος και Οξειδωτικό στρες.....	51
5.10 Οξειδωτικό στρες και φλεγμονή.....	53
5.11 Φλεγμονή και Εγκεφαλοαγγειακή Υγεία.....	54
5.11.1 Αθηροσκλήρωση ως αίτιο εγκεφαλοαγγειακής νόσου.....	56
5.11.2 Φλεγμονώδης απόκριση και Εγκεφαλικά επεισόδια.....	58
5.11.3 Φλεγμονή και Νευροεκφυλιστικές Παθήσεις.....	59
5.12 Δείκτες Φλεγμονής και Αξιολόγηση Εγκεφαλικής Υγείας.....	61
5.12.1 Λιποκαλίνη που σχετίζεται με την ζελατινάση σε ουδετερόφιλα ορού.....	62
5.12.2 Παράγοντας νέκρωσης όγκων-α.....	63
5.12.3 D-διμερές.....	64
5.12.4 C – Αντιδρώσα Πρωτεΐνη (CRP).....	65
5.12.5 Ειδική ενολάση νευρώνων (NSE).....	66
Β΄ ΜΕΡΟΣ-ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ.....	69
6. ΣΚΟΠΟΣ.....	70
7. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	70
7.1 Ερευνητικό Πρωτόκολλο.....	70
7.2 Αιμοληψίες.....	71
7.3 Απομόνωση ορού από το αίμα.....	71
7.4 Προσδιορισμός των δεικτών CRP, DDMER, NGAL, NSE, sTNFR1.....	71
7.5 Διαδικασία ανάλυσης.....	73
7.6 Στατιστική ανάλυση.....	73
8. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	74
9. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ.....	81
10. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	84

Περίληψη

Η εγκεφαλοαγγειακή νόσος είναι ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα υγείας που φαίνεται να είναι το τρίτο αίτιο θανάτου στις Ηνωμένες Πολιτείες καθώς και η κύρια αιτία της αναπηρίας ενηλίκων.

Αν και η σοβαρή φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες οδηγούν σε τραυματισμό των ιστών και σε ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων των εγκεφαλοαγγειακών παθήσεων, της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, και ινωτικές παθήσεις του πνεύμονα, του ήπατος και των νεφρών, η παροδική φλεγμονή είναι απαραίτητη για την έναρξη αμυντικής αντίδρασης που μπορεί να τονώσει χρόνιες προσαρμογές, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της φλεγμονώδους αντίδρασης.

Η εγκεφαλοαγγειακή νόσος είναι μια σύνθετη κατάσταση και επί του παρόντος υπάρχουν φλεγμονώδεις δείκτες που μπορούν να μετρηθούν για να προσδιοριστεί ο τύπος και η εγκεφαλοαγγειακή κατάσταση. Καθώς οι υπερμαραθωνοδρόμοι εκτίθενται σε οξειδωτικό στρες και έντονη φλεγμονή, θα μπορούσε να επιδεινώσει την εγκεφαλική υγεία τους μέσω της φλεγμονής. Επιπλέον, η άσκηση στην υποξία θέτει περισσότερες απαιτήσεις στον εγκέφαλο που μπορεί να επηρεάσει τη γνωστική λειτουργία.

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η αξιολόγηση της εγκεφαλοαγγειακής κατάστασης με τη χρόνο-απόκριση κυτταροκινών ή άλλων φλεγμονωδών δεικτών (IL-6, CRP, NGAL, D-Dimer, NSE) και ο διαλυτός υποδοχέας (STNFR1) παρατεταμένης και επίπονης άσκησης στο Σπάρταθλον προκειμένου να παράσχουν περαιτέρω αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με τις επιπτώσεις αυτού του είδους στην εγκεφαλική υγεία των αθλητών. Στην μελέτη συμμετείχαν 14 ενήλικες άνδρες, από πολλές χώρες.

Λέξεις κλειδιά: Εγκεφαλοαγγειακή υγεία, Σπάρταθλον, Βιοδείκτες, Εγκεφαλικές Παθήσεις, Υπερμαραθώνιοι

Abstract

Cerebrovascular disease is one of the biggest health problems that appears to be the third cause of death in the United States as well as the leading cause of adult disability.

Although severe inflammation and oxidative stress lead to tissue injury and diseases, including cerebrovascular diseases, chronic obstructive pulmonary disease, and fibrous diseases of the lung, liver and kidneys, transient inflammation is necessary to initiate a defensive response that can stimulate chronic adjustments, including a reduction in the inflammatory response.

Cerebrovascular disease is a complex condition and currently there are inflammatory markers that can be measured to determine the type and cerebrovascular condition. As ultramarathoners are exposed to oxidative stress and intense inflammation, it could worsen their brain health through inflammation. In addition, exercise in hypoxia puts more demands on the brain that can affect cognitive function.

The purpose of this study is to assess the cerebrovascular condition with the time-response of cytokines or other inflammatory markers (IL-6, CRP, NGAL, D-Dimer, NSE) and the soluble receptor (STNFR1) of prolonged and strenuous exercise in Spartathlon in order to provide further evidence of the effects of this type on the brain health of athletes. The study involved 14 adult men from many countries.

Keywords: Cerebrovascular Health, Spartathlon, Biomarkers, Brain Diseases, Ultramarathons

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας1: Σημεία ελέγχου και χρονικοί περιορισμοί του αγώνα «Σπάρταθλον».....σ.16	
Πίνακας2: Μέσος όρος και τυπική απόκλιση της ηλικίας και των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών των αθλητών.....σ.70	
Πίνακας3: Στατιστική συσχέτιση μεταξύ των μέσων όρων των τιμών ανά χρονική στιγμή.....σ.80	

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-κΒ	Πυρηνικός παράγοντας-κΒ
NGAL	Λιποκαλίνη συνδεδεμένη με ουδετερόφιλη ζελατινάση
NP4	Ουδετερόφιλη πρωτεΐνάση 4
NSE	Ειδική ενολάση νευρώνων
PAMPs	Μοριακά πρότυπα που σχετίζονται με παθογόνα
PD	Νόσος του Parkinson
ROS	Αντιδραστικές μορφές οξυγόνου
SCI	Οξύ 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
Aβ	Αμυλοειδές-β
ATP	Τριφωσφορική αδενοσίνη
ΚΝΣ	Κεντρικό νευρικό σύστημα
NO	Μονοξείδιο αζώτου
TNF-α	Παράγοντας νέκρωσης όγκου α

ΜΕΡΟΣ Α΄
ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ

Ξεκινώντας, καλό είναι να αναλύσουμε τον όρο «αθλητισμός», ο οποίος γεννήθηκε το έτος 1894. Αυτός ο όρος περιγράφει τη δραστηριότητα των ανθρώπων που αθλούνται. Αν θέλουμε μια πιο γενική επεξήγηση του αθλητισμού, ονομάζεται το σύνολο των προσπαθειών που καταβάλλει ένας άνθρωπος και των ασκήσεων που εκτελεί, με σκοπό τη βελτίωση της σωματικής του κατάστασης και τη δημιουργία επιδόσεων. Μέσω διάφορων διαδικασιών, αναζωογονεί το σώμα και διασφαλίζει την υγεία του ατόμου, καθώς και εξασκεί τις σωματικές δυνάμεις, εξασφαλίζοντας ευεξία και καλή φυσική κατάσταση. Επισημαίνεται ότι αθλητές υπήρχαν από την αρχαιότητα. Η λέξη προέρχεται από το ρήμα ἀθλέω-ω, που ετυμολογικά προκύπτει από το όνομα του Αεθλίου, του γιου της Πρωτογένειας και του Δία.(1)

Οι Ολυμπιακοί Κύκλοι και οι 5 Ήπειροι – Πίνακας Αναφοράς



Ως ακολούθως, δημιουργήθηκαν οι Ολυμπιακοί αγώνες, με έτος ίδρυσης το 776 π.Χ στην Ολυμπία, και είναι οι πλέον γνωστοί, ενώ υπήρχαν πολλοί περισσότεροι αγώνες κατά την αρχαιότητα. Σήμερα, ο αθλητισμός δεν έχει σύνορα και οι Ολυμπιακοί αγώνες έγιναν παγκόσμιοι. Σήμα των ολυμπιακών αγώνων, δεν είναι άλλο από τους γνωστούς σε όλους μας πέντε ενωμένους κύκλους, όπου διαδραματίζουν τις πέντε ηπείρους.

2. ΠΕΡΙ ΥΠΕΡΜΑΡΑΘΩΝΙΩΝ ΑΓΩΝΩΝ

2.1 Γενικά περί Υπερμαραθωνίων Αγώνων

Οι υπερμαραθωνιοί, στις μέρες μας, είναι ένα πολύ συνηθισμένο αγώνισμα υπεραντοχής και πραγματοποιούνται σε πολλά μέρη ανά τον κόσμο. Υπάρχουν πολλοί οργανωμένοι, επαγγελματίες αθλητές που ασχολούνται με το τρέξιμο μεγάλων αποστάσεων. Ιστορικά, οι πρώτοι αγώνες ξεκίνησαν από την Αμερική. Το έτος 1867 ο Αμερικάνος Edward Payson περπάτησε μέσα σε 25 μέρες από το

Πόρτλαντ έως το Σικάγο. Επίσης, είχε επιτυχώς περπατήσει 100 μίλια σε λιγότερο από 23 ώρες και 500 μίλια σε λιγότερο από 6 ημέρες. Σύντομα και άλλοι παρασύρθηκαν και επιχείρησαν να καλύψουν ανάλογες αποστάσεις. Λίγο αργότερα δημιουργήθηκε μια σειρά οργανωμένων αγώνων, διάρκειας 6 ημερών που ονομάστηκε «The long distance Championship of the world», που περιελάμβαναν τρέξιμο/περπάτημα και άρχισαν να προσελκύουν πλήθος θεατών και να έχουν σημαντικά έπαθλα για τους νικητές. Σήμερα, υπάρχουν πολλοί αγώνες υπεραποστάσεων ή αλλιώς υπερμαραθώνιοι που πραγματοποιούνται σε διάφορα μέρη του κόσμου. Μερικοί από τους πιο δημοφιλείς αλλά και απαιτητικούς υπερμαραθώνιους παγκοσμίως είναι ο «Μαραθώνιος της Άμμου» που αποτελείται από 154 μίλια στην έρημο, ο «JungleUltra» που περιέχει διαδρομή 143 μιλίων στην έρημο του Περού, ο υπερμαραθώνιος «Badwater» 135 μιλίων και ο «IditarodInvitational» που περιλαμβάνει 1000 μίλια στην τούνδρα της Αλάσκας. Ένας από τους πλέον γνωστούς αλλά και δύσκολους αγώνες τέτοιου τύπου είναι και το «Σπάρταθλον».(2)

Πλέον είναι δεδομένο πως οι υπερμαραθώνιοι έχουν μεγάλη απήχηση. Όλο και περισσότεροι δρομείς βάζουν στόχο και τολμούν να δοκιμάσουν τα ψυχικά και σωματικά τους όρια πραγματοποιώντας τέτοιες διαδρομές, με το επίπεδο να ανεβαίνει συνεχώς. Όπως είναι λογικό, αυξάνεται και το ενδιαφέρον επιστημόνων και ερευνητών υγείας για αυτούς τους αθλητές, και για θέματα όπως η βελτίωση της απόδοσης τους, η σωστή αποκατάσταση μετά από έναν αγώνα, η πρόληψη τραυματισμών και άλλων προβλημάτων υγείας που μπορεί να προκύψουν από την εξουθενωτική προπόνηση. Η διατροφή των αθλητών αυτών σχετίζεται άμεσα με την αθλητική τους απόδοση και την υγεία τους γενικότερα.

2.2 Περί «Σπάρταθλον»

Φαίνεται πως ο υπερμαραθώνιος αγώνας «Σπάρταθλον» 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.

Βασισμένοι, λοιπόν, στις αναφορές του Έλληνα ιστορικού, το 1982 πέντε αξιωματικοί της βρετανικής αεροπορίας (RAF), οι οποίοι παράλληλα ήταν δρομείς μεγάλων αποστάσεων, ταξίδεψαν στην Ελλάδα, με επικεφαλής το σμήναρχο Τζον Φόντεν (John Foden) που είχε την αρχική ιδέα. Σκοπός τους ήταν να εξακριβώσουν κατά πόσον ήταν δυνατό να καλύψουν τα 250 χιλιόμετρα περίπου που απέχουν οι δύο πόλεις σε μία ημέρα. Οι βρετανοί απέδειξαν τελικά ότι ο Ηρόδοτος είχε δίκιο. Είναι εφικτό για έναν άνθρωπο να καλύψει τρέχοντας την απόσταση των 250 χλμ. σε λιγότερο από 36 ώρες. Μετά την επιτυχία του εγχειρήματος, ο πρωτεργάτης του άθλου Τζον Φόντεν άρχισε να οραματίζεται την καθιέρωση ενός αγώνα που θα έφερνε στην Ελλάδα δρομείς μακρινών αποστάσεων από όλον τον κόσμο για να τρέξουν στα ίχνη του αρχαίου ημεροδρόμου Φειδιππίδη.

Το πρώτο διεθνές Σπάρταθλον πραγματοποιήθηκε το 1983 με συμμετοχές 45 αθλητών από 11 χώρες, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας, έχοντας και γυναικείες συμμετοχές. Ένα έτος μετά, και με βάση την επιτυχία που είχε η πρώτη διεξαγωγή, δημιουργήθηκε η «Διεθνής Ομοσπονδία Σπάρταθλον». Από τότε, ο αγώνας διοργανώνεται την τελευταία εβδομάδα του Σεπτέμβρη, ίδια εποχή με την πραγματοποίηση της πρώτης διαδρομής από το Φειδιππίδη. Ακολουθώντας το ολυμπιακό ιδεώδες και την παράδοση από την αρχαία ελληνική ιστορία, το Σπάρταθλον είναι πλέον ένα από τα μεγαλύτερα αγωνίσματα υπεραντοχής παγκοσμίως. Αθλητές από όλο τον κόσμο καταφθάνουν ετησίως, για να πάρουν μέρος σε αυτόν τον αγώνα και να τιμήσουν με τον τρόπο τους την ιστορία του.

Αυτό το άθλημα, θεωρείται από τα δυσκολότερα αγωνίσματα στον κόσμο. Η διαδρομή περιλαμβάνει δύσβατους δρόμους, χωμάτινα πετρώδη μονοπάτια, αλλά και περάσματα μέσα από αμπελώνες και ελαιώνες. Το δυσκολότερο κομμάτι είναι η ανάβαση 1200 μέτρων και η κάθοδος του Παρθενίου όρους. Η ανάβαση πραγματοποιείται συνήθως κατά τη διάρκεια της νύχτας και η θερμοκρασία μπορεί να φτάνει και τους 0οC, ενώ αντίθετα η πορεία κατά τη διάρκεια της ημέρας μπορεί να γίνεται σε θερμοκρασίες που φτάνουν τους 36-40οC. Το Σπάρταθλον αποτελεί μία πρόκληση για την ανθρώπινη αντοχή και ψυχική δύναμη.

Συνήθως, περίπου το ένα τρίτο των αθλητών που ξεκινούν από την Αθήνα καταφέρνουν να ολοκληρώσουν όλη την πορεία μέχρι τη Σπάρτη. Στόχος των συμμετεχόντων είναι η κάλυψη της διαδρομής εντός του χρονικού ορίου των 36 ωρών. Η κύρια φιλοδοξία είναι η κατάρριψη προηγούμενων ρεκόρ, γενικών αλλά και προσωπικών για κάθε αθλητή που συμμετέχει κάθε χρόνο. Οι αθλητές που καταφέρνουν να φτάσουν στη Σπάρτη συνήθως δεν έχουν λόγια για να περιγράψουν τα συναισθήματα που νοιώθουν. Το Σπάρταθλον είναι μια απερίγραπτη προσωπική εμπειρία, την οποία οι αθλητές ονειρεύονται για χρόνια να ζήσουν, αναβιώνοντας τον άθλο του αρχαίου αγγελιοφόρου, παίρνοντας το ρόλο ενός σύγχρονου Φειδιππίδη. Απαιτούνται ολόκληρα χρόνια προπόνησης, για να μπορεί τελικά κάποιος να έχει τη φυσική κατάσταση για να μπορεί να αντέξει το σώμα του, αλλά και να έχει τα ψυχικά αποθέματα για να ανταποκριθεί στις απαιτήσεις και τις δυσκολίες αυτού του αγώνα.(3)

2.3 Διαδρομή του αγωνίσματος

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, συνολικά 75 σημεία, και είναι εφοδιασμένοι με τροφή, νερό και άλλα αναψυκτικά καθώς επίσης και τα προσωπικά είδη των αθλητών. Ο αγώνας διεξάγεται κάτω υπό αστυνομική και ιατρική επίβλεψη με γιατρούς, φυσιοθεραπευτές και ασθενοφόρα που είναι διαθέσιμα καθόλη την 36ωρη διάρκεια του αγώνα. Ο αγώνας είναι πολύ απαιτητικός, όχι μόνο λόγω της απόστασης, αλλά και ως προς τις χρονικές απαιτήσεις περάσματος των σημείων ελέγχου καθώς και τις καιρικές συνθήκες. Στο σημείο αυτό θεωρείται απαραίτητο 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, σε αντίθετη περίπτωση θα αποκλειστεί από τον αγώνα.(4) Για να μπορέσει ο αθλητής να σχεδιάσει αποτελεσματικά την πορεία του, είναι χρήσιμο να δει τον αγώνα κατά τη σειρά των τομέων, όπως εμφανίζονται στον διπλανό πίνακα.



Τομείς Αγώνα	Σημεία Ελέγχου	Απόσταση από Αθήνα	Κλείσιμο Τελ. Σημείου Ελέγχου	Συνολική Απόσταση Τομέα	Μέγιστος χρόνος για τον Τομέα
Αθήνα-Κόρινθος	0 - 22	81 χλμ.	16:30 Παρασκευή	81 χλμ.	9:30 ώρες
Κόρινθος-Νεμέα	22 - 35	124 χλμ.	23:00 Παρασκευή	43 χλμ.	6:30 ώρες
Νεμέα-Λυρκεία	35 - 43	148,4 χλμ.	03:30 Σάββατο	24,5 χλμ.	4:00 ώρες
Λυρκεία-Νεστώνη	43 - 52	172 χλμ.	07:30 Σάββατο	23,5 χλμ.	4:30 ώρες
Νεστώνη-Τεγέα	52 - 60	195 χλμ.	11:00 Σάββατο	23 χλμ.	3:30 ώρες
Τεγέα-Σπάρτη	60 - 75	245,3	19:00 Σάββατο	50,3 χλμ.	8:00 ώρες

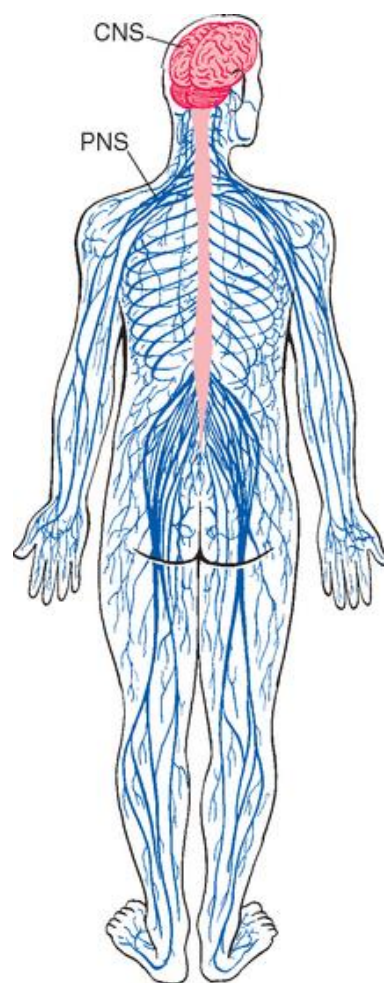
Πίνακας 1: Σημεία ελέγχου και χρονικοί περιορισμοί του αγώνα «Σπάρταθλον»

3. ΠΕΡΙ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

3.1 Ανατομία και Φυσιολογία Εγκεφάλου

Στο ανθρώπινο σώμα υπάρχουν δύο συστήματα ελέγχου για το συντονισμό της λειτουργίας των τρισεκατομμυρίων κυττάρων του. Το ένα, το ενδοκρινικό σύστημα, είναι μια συλλογή μηνυματοφόρων μορίων που μεταφέρονται από το αίμα και έχει βραδεία δράση ενώ, το άλλο, το νευρικό σύστημα, είναι ένα σύστημα ελέγχου με ταχεία δράση. Τα δύο αυτά συστήματα μαζί ρυθμίζουν τις περισσότερες εσωτερικές λειτουργίες του οργανισμού και ελέγχουν τις δραστηριότητες που συνολικά γνωρίζουμε ως ανθρώπινη συμπεριφορά. Αυτές οι δραστηριότητες περιλαμβάνουν όχι μόνο συμπεριφορές που εύκολα μπορεί να παρατηρήσει κανείς όπως το χαμόγελο ή η βάδιση αλλά επίσης και εμπειρίες όπως είναι ο θυμός, η κινητοποίηση, η γένεση μιας ιδέας ή η μνήμη ενός γεγονότος που συνέβη στο μακρινό παρελθόν. Τέτοιες εμπειρίες που αποδίδουμε στο “μυαλό” σχετίζονται με δραστηριότητες των νευρικών κυττάρων αλλά οι ακριβείς μηχανισμοί τους δεν έχουν αναγνωρισθεί ακόμα.

Οι ποικίλες δομές του νευρικού συστήματος διασυνδέονται στενά μεταξύ τους αλλά, χάριν ευκολίας, τις διακρίνουμε σε δύο μέρη: (1) το κεντρικό νευρικό σύστημα (CNS), που αποτελείται από τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό και (2) το περιφερικό νευρικό σύστημα, που αποτελείται από νεύρα που εκτείνονται από τον εγκέφαλο ή το νωτιαίο μυελό ως τους μυς, τους αδένες και τα αισθητήρια όργανα. Για παράδειγμα, κλάδοι του περιφερικού νευρικού συστήματος εκτείνονται από τη βάση της σπονδυλικής στήλης μέχρι τα άκρα των δακτύλων των ποδιών και από τη βάση του εγκεφάλου μέχρι τα εσωτερικά όργανα.(5)



Στο σημείο αυτό, καλό είναι να τονιστεί πως ο εγκέφαλος είναι αναμφισβήτητα ένα από τα σημαντικότερα όργανα του ανθρωπίνου σώματος. Αποτελείται από δισεκατομμύρια νευρικά κύτταρα και ελέγχει την ικανότητα της όρασης, της ακοής, της γεύσης, της όσφρησης, της ομιλίας και της κίνησης. Ακόμη, η σκέψη, η ευαισθησία της μνήμης, της κρίσης και της παρατηρητικότητας, επίσης ξεκινούν από τον εγκέφαλο. Είναι, συνεπώς ένα πολύπλοκο όργανο που ελέγχει τις λειτουργίες του σώματός μας και παραλαμβάνει, αναλύει και αποθηκεύει πληροφορίες.

Πιο συγκεκριμένα, ο εγκέφαλος παράγει ηλεκτρικά σήματα, τα οποία μαζί με κάποιες χημικές αντιδράσεις, επιτρέπουν στα μέρη του σώματος να επικοινωνήσουν μεταξύ τους. Βέβαια, τα νεύρα είναι εκείνα που μεταφέρουν τα σήματα σε όλο το σώμα. Αν και ο εγκέφαλος ζυγίζει μόνο το 2% του βάρους του σώματος, χρησιμοποιεί το 20% του οξυγόνου και λαμβάνει επίσης το 20% της αιματικής ροής. Τριχοειδή αγγεία, αρτηρίες και φλέβες προμηθεύουν τον εγκέφαλο με οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά και απομακρύνουν άχρηστες ουσίες. Αν τα εγκεφαλικά κύτταρα δε λάβουν οξυγόνο μέσα σε 3 – 5 λεπτά, αρχίζουν να νεκρώνονται. Τα κύτταρα του νευρικού συστήματος είναι αρκετά εύθραυστα και χρειάζονται εκτεταμένη προστασία έτσι ώστε να μην υποστούν ρήξη, μόλυνση ή οποιαδήποτε άλλη βλάβη. Η προστασία του εγκεφάλου επιτελείται σε πολλά επίπεδα.

Αρχικά, ο εγκέφαλος και ο νωτιαίος μυελός προστατεύονται από τρεις μεμβράνες, οι οποίες από μέσα προς τα έξω είναι η χοριοειδής μήνιγγα (περιέχει αιμοφόρα αγγεία για τη θρέψη των νευρικών ιστών), η αραχνοειδής μήνιγγα (λεπτή μεμβράνη) και η σκληρά μήνιγγα (σκληρός, ινώδης ιστός που προστατεύει το ΚΝΣ). Επίσης, το εγκεφαλονωτιαίο υγρό που κυκλοφορεί μέσα σε κοιλότητες του εγκεφάλου και μεταξύ των μηνίγγων, θρέφει και προστατεύει τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό από κραδασμούς. Το κρανίο είναι το τελευταίο τμήμα, εξωτερικά των μηνίγγων, που περιβάλλει και προστατεύει τον εγκέφαλο. Περισσότερο ουσιαστικά, όμως, ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός είναι εκείνος που προστατεύει τον εγκέφαλο από τη διείσδυση χημικών ουσιών από το υπόλοιπο σώμα. Η αιματική ροή προς τον εγκέφαλο φιλτράρεται, έτσι ώστε να εμποδίζεται η είσοδος επιβλαβών ουσιών.

Το εξωτερικό τμήμα του εγκεφάλου αποτελείται από φαιά ουσία (40%) και περιέχει νευρικά κύτταρα (νευρώνες και νευρογλοία). Το εσωτερικό του τμήμα αποτελείται από λευκή ουσία (60%) και περιλαμβάνει νευρικές συνδέσεις. Οι λειτουργίες του εγκεφάλου δεν επιτελούνται μόνο στο φλοιώδες σύστημά του, υπάρχουν και οι υποφλοιώδεις συνδέσεις, οι οποίες αφορούν σε συνδέσεις μεταξύ περιοχών του φλοιού μέσω νευρικών κυττάρων. Ο φλοιός του εγκεφάλου έχει πάχος 2-4mm και τη δική του δομή. Διαφορετικές περιοχές του φλοιού περιέχουν διαφορετικά είδη κυττάρων.

Παρατηρώντας τον εγκέφαλο εξωτερικά, φαίνεται πως η επιφάνειά του παρουσιάζει βαθιές πτυχές, που ονομάζονται αύλακες, εκ των οποίων οι βαθιές προεξέχουσες αύλακες ονομάζονται σχισμές, και προεξοχές ή εγκολπώσεις που ονομάζονται έλικες. Οι κυριότερες αύλακες, σχισμές και έλικες του εγκεφαλικού φλοιού είναι οι εξής:

- Επιμήκης σχισμή: Χωρίζει τα δύο ημισφαίρια μεταξύ τους
- Πλάγια σχισμή ή σχισμή του Sylvius: Χωρίζει τον μετωπιαίο λοβό από τον κροταφικό.
- Εγκάρσια σχισμή: Χωρίζει τα ημισφαίρια από την παρεγκεφαλίδα, κάτω από τον ινιακό λοβό
- Κεντρική ή ρολάνδεια αύλακα: Χωρίζει τον μετωπιαίο από τον βρεγματικό λοβό
- Βρεγματοϊνιακή σχισμή: Χωρίζει τον βρεγματικό από τον ινιακό λοβό
- Πληκτραία σχισμή: Βρίσκεται μέσα στον ινιακό λοβό
- Πρόσθια κεντρική έλικα, μεταξύ κεντρικής και πρόσθιας κεντρικής αύλακας
- Οπίσθια κεντρική έλικα, μεταξύ κεντρικής και οπίσθιας κεντρικής αύλακας
- Υπερχείλια έλικα, γύρω από το άκρο της πλάγιας σχισμής
- Γωνιώδης έλικα, γύρω από το άκρο των κροταφικών αυλάκων
- Άνω κροταφική έλικα, μεταξύ πλάγιας σχισμής και άνω κροταφικής αύλακας
- Έλικα του προσαγωγίου στην έσω επιφάνεια του ημισφαιρίου, μεταξύ της αύλακας του προσαγωγίου και του μεσολόβιου

Τα δύο ημισφαίρια συνδέονται στη βάση τους και χωρίζονται με μία βαθιά αύλακα που διατρέχει την περιοχή ανάμεσά τους. Η δεξιά πλευρά του εγκεφάλου εμπλέκεται στη δημιουργικότητα και τις καλλιτεχνικές ικανότητες, ενώ η αριστερή πλευρά του είναι σημαντική για τη λογική σκέψη.

Έτσι, ο εγκέφαλος διακρίνεται στο αριστερό και το δεξί ημισφαίριο καθένα από τα οποία διαιρείται σε 4 λοβούς κι ενώνονται στη μέση με το μεσολόβιο. Τα ημισφαίρια συνδέονται ετερόπλευρα με το υπόλοιπο σώμα. Το αριστερό ημισφαίριο ελέγχει την πλειονότητα των λειτουργιών της δεξιάς πλευράς του σώματος, ενώ το δεξί ημισφαίριο ελέγχει τις περισσότερες λειτουργίες της αριστερής πλευράς. Γι' αυτό, βλάβη στο αριστερό εγκεφαλικό ημισφαίριο προκαλεί αισθητηριακά και κινητικά ελλείμματα στη δεξιά πλευρά του σώματος, αλλά και το αντίστροφο.(6)

Σε γενικές γραμμές, οι λειτουργίες των δύο ημισφαιρίων είναι οι εξής:

Δεξί ημισφαίριο

- Ελέγχει την αριστερή πλευρά του σώματος
- Βοηθά στον προσανατολισμό
- Αφορά σε σχέσεις χρόνου και χώρου
- Αναλύει μη λεκτικές πληροφορίες
- Μεταδίδει συναισθήματα
- Σχετίζεται με τη φαντασία, τη δημιουργικότητα, τη φιλοσοφία, τη θρησκεία, τα πιστεύω, την εκτίμηση, τις πιθανότητες και το ρίσκο
- Αντιλαμβάνεται τη λειτουργία αντικειμένων, τα σύμβολα, τις εικόνες, τοποθεσίες και πρόσωπα

Αριστερό ημισφαίριο

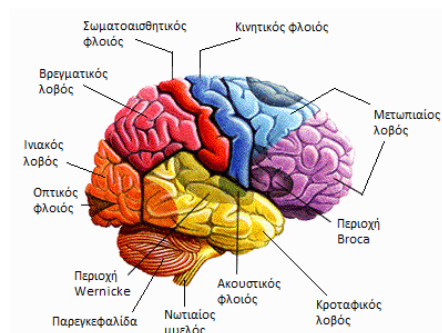
- Ελέγχει τη δεξιά πλευρά του σώματος
- Παράγει και κατανοεί τη γλώσσα
- Αναλύει με τη λογική

- Προσανατολίζεται βάσει λεπτομερειών
- Αντιλαμβάνεται το όνομα των αντικειμένων και την αλληλουχία
- Αφορά στη γνώση, τα μαθηματικά και τις επιστήμες
- Αναγνωρίζει λέξεις, γράμματα και αριθμούς
- Σχετίζεται με τα γεγονότα, τη γλώσσα, την πραγματικότητα και τη στρατηγική

Παρατηρώντας ανατομικά τον ανθρώπινο εγκέφαλο θα έλεγε κανείς ότι αποτελείται κυρίως από τρία τμήματα: τον κυρίως εγκέφαλο, την παρεγκεφαλίδα και το εγκεφαλικό στέλεχος. Επίσης, διαχωρίζεται σε περιοχές που ελέγχουν συγκεκριμένες λειτουργίες.

Ο ΚΥΡΙΩΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ

Ο κυρίως εγκέφαλος αποτελεί το μεγαλύτερο και περισσότερο αναπτυγμένο τμήμα του εγκεφάλου. Ελέγχει ανώτερες λειτουργίες συμπεριλαμβανομένων το λόγο, το συναίσθημα, την ενσωμάτωση των αισθητηριακών ερεθισμάτων, την έναρξη και τον έξοχο έλεγχο των κινήσεων. Αν και συγκεκριμένες λειτουργίες αποδίδονται σε κάθε λοβό ξεχωριστά, πλείστες δραστηριότητες απαιτούν την συνεργία περισσότερων περιοχών και στα δύο ημισφαίρια.



Μετωπιαίος λοβός

Ο Μετωπιαίος λοβός αντιπροσωπεύεται από τις άνω πρόσθιες περιοχές των εγκεφαλικών ημισφαιρίων και εμπλέκεται στο σχεδιασμό, την οργάνωση, την επίλυση προβλημάτων και την επιλεκτική προσοχή. Το τμήμα εκείνο που είναι γνωστό ως προμετωπιαίος φλοιός ελέγχει την προσωπικότητα και ποικίλες ανώτερες γνωστικές λειτουργίες όπως είναι η συμπεριφορά και τα συναισθήματα. Το οπίσθιο τμήμα του μετωπιαίου λοβού συνίσταται από προ-κινητικές και κινητικές περιοχές, οι οποίες παράγουν και τροποποιούν τις κινήσεις.

Αναλυτικότερα, οι λειτουργίες του συγκεκριμένου λοβού είναι οι ακόλουθες:

- Συμπεριφορά
- Διαδικασίες αφηρημένης σκέψης
- Επίλυση προβλημάτων
- Προσοχή · Δημιουργική σκέψη
- Κάποια συναισθήματα
- Νόηση
- Στοχασμός
- Κρίση
- Πρωτοβουλία
- Αναστολές
- Συντονισμός κινήσεων
- Γενικευμένες και αδρές κινήσεις
- Μερικές κινήσεις των ματιών
- Αίσθηση της όσφρησης
- Εκούσιες κινήσεις μυών
- Κινητικές δεξιότητες
- Σωματική αντίδραση
- Λίμπιντο (σεξουαλικές ορμές)

Ινιακός λοβός

Ο Ινιακός λοβός αντιπροσωπεύεται από την περιοχή στο πίσω μέρος των εγκεφαλικών ημισφαιρίων και επεξεργάζεται οπτικές πληροφορίες. Είναι υπεύθυνος κυρίως για την οπτική αντίληψη και περιλαμβάνει συνειρμικές περιοχές που βοηθούν στην οπτική αναγνώριση σχημάτων και χρωμάτων. Βλάβη στο λοβό αυτό μπορεί να προκαλέσει οπτικά ελλείμματα. Έτσι, οι λειτουργίες του συγκεκριμένου λοβού είναι:

- Όραση
- Ανάγνωση

Βρεγματικός λοβός

Ο Βρεγματικός λοβός αντιπροσωπεύεται από την περιοχή ανάμεσα στο μετωπιαίο και τον ινιακό λοβό και περιλαμβάνει τον πρωτογενή αισθητηριακό φλοιό, ο οποίος ελέγχει την αίσθηση αφής και πίεσης, και μία μεγάλη συνειρμική περιοχή, η οποία ελέγχει την εκλεπτυσμένη αίσθηση (υφή, βάρος, μέγεθος και σχήμα). Βλάβη στο δεξί βρεγματικό λοβό μπορεί να προκαλέσει οπτικο-χωρικά ελλείμματα, δυσκολεύοντας την περιφορά του ασθενούς σε νέους ή ακόμη και σε οικείους χώρους. Βλάβη στον αριστερό βρεγματικό λοβό ίσως διακόψει την ικανότητα του ασθενούς να κατανοεί τον προφορικό ή/και το γραπτό λόγο. Οι λειτουργίες, λοιπόν, του συγκεκριμένου λοβού είναι οι εξής:

- Αίσθηση της αφής (απτική αίσθηση)
- Εκτίμηση της μορφής μέσω της αφής (στερεογνωσία)
- Αντίδραση σε εσωτερικά ερεθίσματα (ιδιοϋποδεκτικότητα)
- Συνδυασμός και αντίληψη των αισθήσεων
- Μερικές λειτουργίες γλώσσας και ανάγνωσης
- Μερικές οπτικές λειτουργίες

Κροταφικός λοβός

Ο Κροταφικός λοβός αντιπροσωπεύεται από την περιοχή στη χαμηλότερη πλάγια πλευρά των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, στο επίπεδο του αυτιού, και επιτρέπει στον άνθρωπο να διαφοροποιεί οσμές και ήχους. Βοηθά, ακόμη, στην ταξινόμηση νέων πληροφοριών και πιστεύεται ότι είναι υπεύθυνος για τη βραχυπρόθεσμη μνήμη. Ο δεξιός κροταφικός λοβός εμπλέκεται κυρίως στην οπτική μνήμη (π.χ. μνήμη προσώπων και εικόνων), ενώ ο αριστερός κροταφικός λοβός στη λεκτική μνήμη (π.χ. μνήμη λέξεων και ονομάτων). Ακολουθούν οι λειτουργίες του εν λόγω λοβού:

- Ακουστική μνήμη
- Μερική ακοή
- Οπτική μνήμη
- Μερικοί οπτικοί οδοί
- Άλλα είδη μνήμης
- Μουσική
- Φόβος
- Μερικός λόγος
- Μερικά συναισθήματα και συμπεριφορά
- Αίσθηση της ταυτότητας

Μεσολόβιο

Το Μεσολόβιο είναι μία δέσμη νευρικών ινών που ενώνει τα δύο εγκεφαλικά ημισφαίρια συντελώντας έτσι στην επικοινωνία μεταξύ της αριστερής και της δεξιάς πλευράς του εγκεφάλου.

ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΑ

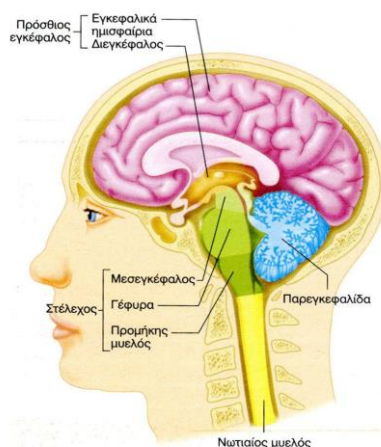
Η Παρεγκεφαλίδα αποτελεί το τμήμα του εγκεφάλου στο πίσω μέρος των ημισφαιρίων, είναι η δεύτερη σε μέγεθος περιοχή και γι' αυτό στα λατινικά σημαίνει «μικρός εγκέφαλος». Ωστόσο, περιέχει περισσότερα νευρικά κύτταρα απ'ότι τα δύο εγκεφαλικά ημισφαίρια μαζί. Η παρεγκεφαλίδα είναι κυρίως ένα κέντρο ελέγχου της κίνησης, υπεύθυνο για:

- Μυϊκό συντονισμό
- Εκούσιες μυϊκές κινήσεις
- Λεπτές κινητικές δεξιότητες
- Έλεγχο αντανακλαστικών
- Διατήρηση ισορροπίας και στάσης του σώματος
- Λειτουργίες της καρδιάς, της αναπνοής και της αγγειοκινητικότητας, αφού περιλαμβάνει τα αντίστοιχα κέντρα.

Σε αντίθεση με τον εγκέφαλο, το αριστερό ημισφαίριο της παρεγκεφαλίδας ελέγχει την αριστερή πλευρά του σώματος και το δεξί παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο τη δεξιά πλευρά του σώματος. Η παρεγκεφαλίδα επεξεργάζεται πληροφορίες από άλλες περιοχές του εγκεφάλου, του νωτιαίου μυελού και των αισθητηριακών υποδοχέων έτσι ώστε να υπάρξει ακριβής συγχρονισμός για συντονισμένες και ομαλές κινήσεις του μυοσκελετικού συστήματος. Ένα Α.Ε.Ε. στην παρεγκεφαλίδα μπορεί να προκαλέσει ζάλη, ναυτία, προβλήματα ισορροπίας και συντονισμού.

ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΣΤΕΛΕΧΟΣ

Το Εγκεφαλικό στέλεχος, που βρίσκεται μπροστά από την παρεγκεφαλίδα, είναι υπεύθυνο για μία ποικιλία αυτόματων λειτουργιών οι οποίες είναι κρίσιμες για τη ζωή. Τέτοιες είναι η αναπνοή, η πέψη και ο καρδιακός παλμός, καθώς και η επαγρύπνηση και η διέγερση (η κατάσταση της αφύπνισης). Ακόμη, λειτουργεί όπως ο σκληρός δίσκος σε έναν Η/Υ αποτελώντας



το κύριο κέντρο ελέγχου του σώματος που μεταφέρει μηνύματα από το σώμα προς τον εγκέφαλο και αντίστροφα. Ο εγκέφαλος, η παρεγκεφαλίδα και ο νωτιαίος μυελός συνδέονται με το εγκεφαλικό στέλεχος, το οποίο έχει τρία βασικά μέρη:

- το μεσεγκέφαλο
- τη γέφυρα
- τον προμήκη μυελό

Το εγκεφαλικό στέλεχος ελέγχει ζωτικές λειτουργίες του οργανισμού.

Αναλυτικότερα:

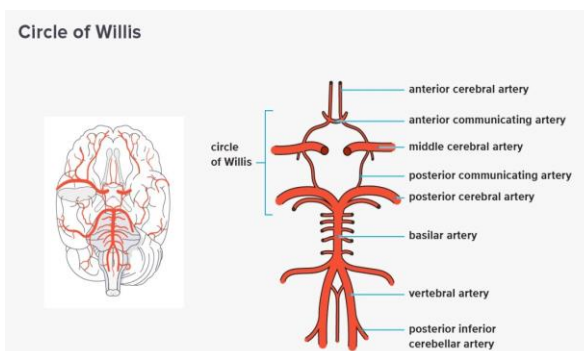
- Ο προμήκης μυελός είναι το χαμηλότερο τμήμα του εγκεφάλου, ακριβώς πάνω από το νωτιαίο μυελό. Ελέγχει τη λειτουργία της καρδιάς (καρδιακός παλμός) και των πνευμόνων (αναπνοή), τις στομαχικές εκκρίσεις και το μέγεθος του εύρους των αιμοφόρων αγγείων.
- Η γέφυρα, η οποία βρίσκεται πάνω από τον προμήκη, ενώνει τα δύο ημισφαίρια της παρεγκεφαλίδας μεταξύ τους και συνδέει την παρεγκεφαλίδα με τον υπόλοιπο εγκέφαλο. Βοηθά στη ρύθμιση της αναπνοής και αποτελεί αντανακλαστικό κέντρο της μάσησης, της γεύσης και των σιελογόνων εκκρίσεων.

· Ο μεσεγκέφαλος, ο οποίος βρίσκεται πάνω από τη γέφυρα, ελέγχει μερικές από τις αντανάκλαστικές κινήσεις των ματιών (π.χ. αλλαγή μεγέθους της κόρης) και διεξάγει ερεθίσματα μεταξύ των εγκεφαλικών τμημάτων. Έτσι, το εγκεφαλικό στέλεχος είναι υπεύθυνο για την καρδιακή και αναπνευστική λειτουργία, τη συνείδηση, τις ακούσιες μυϊκές κινήσεις, την κατάποση, την κίνηση ματιών και στόματος, τη μετάδοση αισθητικών μηνυμάτων (πόνος, θερμότητα, θόρυβος, κ.τ.λ.) και την πείνα. Ένα Α.Ε.Ε. που θα προσβάλλει το εγκεφαλικό στέλεχος είναι πολύ επικίνδυνο αφού η συγκεκριμένη περιοχή ελέγχει την αναπνοή και δίνει εντολή στην καρδιά να χτυπά. Ακόμη, μπορεί να προκαλέσει διπλωπία, ναυτία και έλλειψη συντονισμού. Το εγκεφαλικό στέλεχος ελέγχει και άλλες λειτουργίες όπως τον έναρθρο λόγο. (7,8)

3.2 Αιμάτωση του Εγκεφάλου

Η καρδιά αντλεί αίμα πλούσιο σε οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά προς τον εγκέφαλο, το πρόσωπο και το κρανίο μέσα από δύο μείζονα ζεύγη αγγείων: τις καρωτιδικές αρτηρίες και τις σπονδυλικές αρτηρίες. Η σφαγίτιδα και άλλες φλέβες εκφέρουν αίμα από τον εγκέφαλο.

Στη βάση του εγκεφάλου, οι καρωτιδικές και σπονδυλικές αρτηρίες σχηματίζουν ένα κύκλο επικοινωνίας αρτηριών γνωστό ως Κύκλο του Willis. Από αυτό τον κύκλο κάποιες αρτηρίες (η πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία, η μέση εγκεφαλική αρτηρία, η οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία) εξέρχονται και ταξιδεύουν σε όλα τα τμήματα του εγκεφάλου. Ωστόσο, ο Κύκλος του Willis έχει ένα μειονέκτημα. Τα εγκεφαλικά ανευρύσματα τείνουν να εμφανίζονται στις συνδέσεις μεταξύ των αρτηριών που σχηματίζουν τον κύκλο.



Στον κύκλο αυτό, οι έσω καρωτιδικές αρτηρίες διακλαδίζονται σε μικρότερες, οι οποίες με τη σειρά τους μεταφέρουν οξυγονωμένο αίμα σε περισσότερο από το 80% του εγκεφάλου.

Οι καρωτιδικές αρτηρίες διατρέχουν κατά μήκος το πρόσθιο τμήμα του αυχένα – μία από τη δεξιά και μία από την αριστερή πλευρά – και διαχωρίζονται σε εξωτερικές και εσωτερικές αρτηρίες κοντά στην κορυφή του αυχένα.

Οι εξωτερικές καρωτιδικές αρτηρίες προμηθεύουν με αίμα το πρόσωπο και το κρανίο. Οι εσωτερικές καρωτιδικές αρτηρίες προμηθεύουν με αίμα τα 3/5 του πρόσθιου τμήματος του εγκεφάλου, εκτός από κάποια τμήματα των κροταφικών και ινιακών λοβών.

Οι σπονδυλικές αρτηρίες διατρέχουν κατά μήκος τη σπονδυλική στήλη και ενώνονται σχηματίζοντας μία βασική αρτηρία κοντά στο εγκεφαλικό στέλεχος στη βάση του κρανίου. Αυτές οι αρτηρίες προμηθεύουν με αίμα τα 2/5 του οπίσθιου τμήματος του εγκεφάλου, μέρος της παρεγκεφαλίδας και το εγκεφαλικό στέλεχος. Επειδή η αιμάτωση του εγκεφάλου βασίζεται μόνο σε δύο ζεύγη μεγάλων αρτηριών, είναι πολύ σημαντικό αυτές οι αρτηρίες να είναι υγιείς.

Αυτές οι αρτηρίες που φέρουν αίμα προς τον εγκέφαλο – η έσω καρωτίδα και οι σπονδυλικές αρτηρίες – ενώνονται μέσω του Κύκλου του Willis, ο οποίος αναδιπλώνεται γύρω από το εγκεφαλικό στέλεχος στη βάση του εγκεφάλου. Από αυτό τον κύκλο, κάποιες άλλες αρτηρίες – η πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία, η μέση εγκεφαλική αρτηρία και η οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία – εξέρχονται και διατρέχουν όλα τα μέρη του εγκεφάλου.

Η μέση εγκεφαλική αρτηρία είναι μακράν η μεγαλύτερη εγκεφαλική αρτηρία που προσβάλλεται πιο συχνά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Τροφοδοτεί το μεγαλύτερο μέρος της εξωτερικής επιφάνειας του εγκεφάλου, σχεδόν όλα τα βασικά γάγγλια, και τις οπίσθιες και πρόσθιες εσωτερικές κάψουλες. Τα έμφρακτα αυτού του αγγείου οδηγούν σε διάφορες νευρολογικές επιπλοκές. Ακριβώς επειδή οι προαναφερθείσες αρτηρίες κάνουν αυτόν τον κυκλικό σχηματισμό, αν μία από αυτές φράξει, οι απομακρυσμένες, μικρότερες αρτηρίες αιματώνονται από άλλες (παράπλευρη κυκλοφορία).(8)

4. ΠΕΡΙ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

4.1 Γενικές πληροφορίες

Το ενδοκρινικό σύστημα είναι το ένα από τα δύο κύρια συστήματα επικοινωνίας του ανθρώπινου σώματος. Το άλλο σύστημα, φυσικά, είναι το νευρικό. Το ενδοκρινικό σύστημα αποτελείται από πολλούς αδένες που ονομάζονται ενδοκρινείς και εκκρίνουν ορμόνες. Οι ενδοκρινείς αδένες αποκαλούνται και αδένες άνευ πόρων, ώστε να διακρίνονται από το άλλο είδος αδένων, τους εξωκρινείς αδένες. Οι ορμόνες είναι χημικά μηνυματοφόρα μόρια τα οποία μεταφέρονται, μέσω του αίματος, από τους ενδοκρινείς αδένες στα κύτταρα πάνω στα οποία δρουν. Τα κύτταρα τα οποία επηρεάζονται από μια συγκεκριμένη ορμόνη αποτελούν τα κύτταρα-στόχους της ορμόνης, δηλαδή με κάποια έννοια αποτελούν στοχοθετημένα κύτταρα.

Το ενδοκρινικό σύστημα διαφέρει από τα περισσότερα άλλα συστήματα οργάνων του σώματος αφού οι διάφοροι αδένες του δεν παρουσιάζουν ανατομική συνέχεια. Παρόλα αυτά οι αδένες αυτοί αποτελούν ένα κανονικό σύστημα, από λειτουργικής τουλάχιστον άποψης. Ο καθένας πιθανόν να εκπλαγεί βλέποντας ως ενδοκρινείς αδένες, κάποια όργανα όπως η καρδιά, για παράδειγμα, τα οποία είναι πασίγνωστα για κάποια άλλη τους λειτουργία. Η εξήγηση αυτού του φαινομένου έγκειται στο ότι, εκτός των κυττάρων ενός οργάνου τα οποία εκτελούν τη βασική τους λειτουργία, υπάρχουν και άλλα κύτταρα τα οποία εκκρίνουν ορμόνες. Αυτό επιβεβαιώνει το γεγονός ότι ένα όργανο αποτελείται από διάφορους τύπους κυττάρων.

Υπογραμμίζεται επίσης ότι ο υποθάλαμος ο οποίος είναι μέρος του εγκεφάλου θεωρείται αναπόσπαστο μέρος του ενδοκρινικού συστήματος. Τούτο συμβαίνει αφού τα χημικά μηνύματα που απελευθερώνονται από συγκεκριμένες νευρικές απολήξεις τόσο του υποθαλάμου όσο και της προέκτασής του, της οπίσθιας υπόφυσης, δεν λειτουργούν ως νευροδιαβιβαστές που επηρεάζουν γειτονικά κύτταρα αλλά εισέρχονται στην αιματική ροή και μεταφέρονται στις περιοχές δράσης τους.

Είναι γνωστό ότι ο αριθμός των ενδοκρινών αδένων και των ορμονών είναι μεγάλος. Δίνοντας έμφαση, βέβαια, στο ότι οι ορμόνες είναι μηνυματοκομιστές των ομοιοστατικών μηχανισμών ελέγχου, επιλέξαμε στην παρούσα διπλωματική εργασία

την περιγραφή της φυσιολογίας και δράσης κάποιων ορμονών και των αντίστοιχων εκκριτικών αδένων.

Ένα άλλο αξιοσημείωτο σημείο είναι ότι μια συγκεκριμένη ορμόνη μπορεί να παράγεται από περισσότερους του ενός τύπους ενδοκρινών αδένων. Για παράδειγμα, η σωματοστατίνη εκκρίνεται από ενδοκρινή κύτταρα αμφοτέρων του γαστρεντερικού σωλήνα και του παγκρέατος, η οποία τυγχάνει να είναι επίσης μια ορμόνη που εκκρίνεται από τον υποθάλαμο.

Τέλος, τα χημικά μηνυματοφόρα μόρια που εκκρίνονται από τα ενδοκρινικά κύτταρα, εκκρίνονται και από άλλους τύπους κυττάρων. Στις διαφορετικές αυτές θέσεις δρουν ως νευροδιαβιβαστές ή παρακρινείς/αυτοκρινείς παράγοντες. Παραδείγματος χάριν, η προλακτίνη εκκρίνεται όχι μόνο από την πρόσθια υπόφυση, αλλά και από τουλάχιστον άλλους δώδεκα τύπους κυττάρων. Στα κύτταρα αυτά θεωρείται πως ασκεί ένα τεράστιο αριθμό παρακρινών/αυτοκρινών λειτουργιών(8).

5. ΠΕΡΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

5.1 Οξεία και Συστηματική Φλεγμονή

Πρόκειται για την αντίδραση ενός υγιούς ιστού σε μία βλάβη ποικίλης αιτιολογίας (μικροβιακής, χημικής κλπ) που σκοπό έχει να εξαλείψει την αιτία της βλάβης, αλλά και να προετοιμάσει την επούλωση του ιστού. Παρόλο που πρόκειται για προστατευτική για τον ιστό και τον οργανισμό διαδικασία, μπορεί να αποβεί ζημιογόνος μέσω πολλών τρόπων (αντιδράσεις υπερευαισθησίας, χρόνια βλάβη ενός ιστού κλπ). 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(9).

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(9).

5.2 Φάσεις της Φλεγμονής

- Ιστική βλάβη (τραύμα, νέκρωση κλπ)
- Οξεία φλεγμονή
- Απενεργεποίηση ή απομάκρυνση του αιτίου → οδηγεί σε:
 - επιδιόρθωση / επούλωση
 - ουλή ή χρόνια φλεγμονή

5.3 Οξεία και Χρόνια Φλεγμονή

5.3.1 Χαρακτηριστικά οξείας φλεγμονής

- Ταχεία έναρξη (συνήθως λεπτά)
- Μικρή διάρκεια (διαρκεί για λίγες ώρες ή μερικές ημέρες)
- Διαρροή υγρών και πρωτεϊνών του πλάσματος στο μεσοκυττάριο χώρο (οίδημα)
- Μετανάστευση φλεγμονωδών κυττάρων (κυρίως ουδετεροφίλων) στην περιοχή του τραυματισμού

5.3.2 Χαρακτηριστικά χρόνιας φλεγμονής

- Επακόλουθο μίας οξείας φλεγμονής ή προϊόν άλλης αιτιολογίας (π.χ. αυτοανοσία)
- Μακρά σε διάρκεια
- Συνδέεται με την παρουσία μακροφάγων (και σε ορισμένες περιπτώσεις λεμφοκυττάρων) στους ιστούς
- Ενδέχεται να συνδέεται με αύξηση της αγγειογένεσης και της ίνωσης του πάσχοντος ιστού

5.3.3 Εκδηλώσεις της φλεγμονής

Στην φλεγμονή λαμβάνουν χώρα:

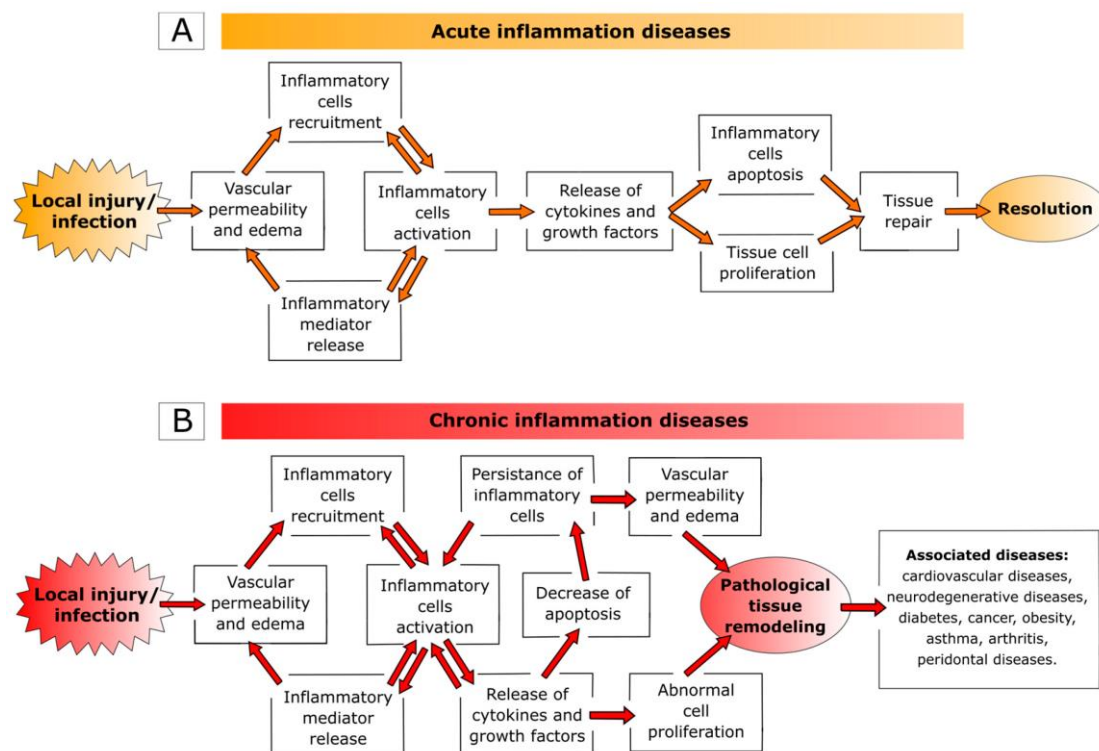
- Αγγειακά φαινόμενα
- Συμμετοχή των κυττάρων του ανοσοποιητικού
- Συμμετοχή μορίων μεσολαβητών της φλεγμονής που υπάρχουν στο πλάσμα ή παράγονται από τα κύτταρα

Το μακροσκοπικό αποτέλεσμα των οποίων είναι τα εξής σημεία της φλεγμονής:

- Ερυθρότητα
- Θερμότητα
- Οίδημα
- Άλγος

- Απώλεια λειτουργίας

Μια συνολική σύνοψη εικονικά:



5.4 Επαγωγείς της φλεγμονής

Ξεκινώντας να αναλύουμε εκτενέστερα την διαδικασία της φλεγμονώδους απόκρισης, είναι σημαντικό να υπογραμμιστεί πως αυτή 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.

Πιο συγκεκριμένα, 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. Παρακάτω θα γίνει λόγος για τους επαγωγείς, ώστε να γίνουν κατανοητά τα παραπάνω.

5.4.1 Εξωγενείς Επαγωγείς της φλεγμονής

Αυτή η κατηγορία μπορεί να ταξινομηθεί 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 (παθογόνος ή/και κοινός). 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(10).

Η δεύτερη κατηγορία μικροβιακού επαγωγέα περιλαμβάνει μια ποικιλία μολυσματικών παραγόντων και επομένως περιορίζεται στα παθογόνα. 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.(9)

Κρίνεται σκόπιμο να αναφερθεί 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 ποικίλους μηχανισμούς.(11)

Στους εξωγενείς επαγωγείς φλεγμονής μη μικροβιακής προέλευσης ανήκουν τα

- αλλεργιογόνα
- ερεθιστικά,
- ξένα σώματα
- 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 πυριτίου (Silica) και αμιάντου είναι διαβόητα παραδείγματα ξένων σωμάτων που προκαλούν φλεγμονώδη απόκριση.(9)

5.4.2 Ενδογενείς Επαγωγείς της φλεγμονής

Οι ενδογενείς επαγωγείς της φλεγμονής είναι σήματα που παράγονται από κατεστραμμένους -ή καλύτερα- δυσλειτουργικούς ιστούς και ιστούς επηρεασμένους από το οξειδωτικό στρες. Τα χαρακτηριστικά και η ταυτότητα αυτών των σημάτων είναι ελάχιστα καθορισμένα. Ωστόσο, πιθανώς ανήκουν σε διάφορες λειτουργικές τάξεις ανάλογα με τη φύση και τον βαθμό των ανωμαλιών των ιστών για τις οποίες αναφέρουν(9).

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(9).

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(9).

Τέλος, η βλάβη στο αγγειακό ενδοθήλιο επιτρέπει στις πρωτεΐνες και τα αιμοπετάλια του πλάσματος αίματος, 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 εξωκυττάρου χώρου. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας Hageman δρα ως αισθητήρας αγγειακής βλάβης και ξεκινά τα τέσσερα πρωτεολυτικούς συστήματα

που δημιουργούν φλεγμονώδεις μεσολαβητές: το σύστημα καλλικρεΐνης-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(9).

Ως τώρα 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 διωδρικού 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 διωδρικού 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)(9).

Όσον αφορά τα AGEs είναι προϊόντα της μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης των μακροχρόνιων πρωτεϊνών, π.χ. 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(9).

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.

Ακόμα μια 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(9).

5.5 Απάντηση οξείας φάσης

Από ιστολογικής άποψης, 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(12). 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).

Οι συνήθεις συνθήκες που 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 προχωρημένου σταδίου καρκίνο. Από την άλλη, μέτριες μεταβολές εμφανίζονται μετά από έντονη άσκηση, θερμοπληξία και τοκετό και μικρές αλλαγές συμβαίνουν μετά από ψυχολογικό στρες και σε πολλές ψυχιατρικές ασθένειες(13).

Αν και 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 κυτταροκινών ή των ρυθμιστών τους σε διαφορετικές παθοφυσιολογικές καταστάσεις.

5.6 Ρύθμιση μεταβολών οξείας φάσης

Οι κυτταροκίνες είναι πολυκυτταρικά σηματοδοτικά πολυπεπίδια 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 (IL6), 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 (IL8). Παράγονται από μια ποικιλία τύπων κυττάρων, αλλά οι σημαντικότερες πηγές είναι τα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα στις φλεγμονώδεις θέσεις.(14)

Η IL-6 είναι ο κύριος διεγέρτης της παραγωγής των πρωτεϊνών οξείας φάσης, ενώ οι άλλες εμπλεκόμενες κυτταροκίνες επηρεάζουν υποομάδες πρωτεϊνών οξείας φάσης. Σε μια μελέτη με δείγμα ποντικών 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 νοκαουτ 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.(14) Οι αποκρίσεις είναι παρόμοιες σε ποντίκια νοκ-αουτ ιντερλευκίνης-1β, προφανώς επειδή απαιτείται ιντερλευκίνη1β για να διεγείρει την παραγωγή ιντερλευκίνης-6 μετά τη χορήγηση της τερεβινθίνης.(15) 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 M, ο νευροτροφικός παράγοντας του ακτινωτού γαγγλίου και η καρδιοτροφίνη 1 μπορεί να έχουν δράσεις παρόμοιες με εκείνες της ιντερλευκίνης-6.(16)

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.(14)

Ακόμα, οι κυτταροκίνες είναι συστατικά ενός μεγάλου, πολύπλοκου δικτύου σηματοδότησης. Ίσως, 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 .

Η IL-6 ενισχύει την επίδραση της IL-1 β 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 κυτταροκινών στην παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης, ενώ η ινσουλίνη μειώνει τις επιδράσεις τους στην παραγωγή ορισμένων πρωτεϊνών οξείας φάσης.(14)

5.7 Αναλυτικά η αντίδραση της οξείας φάσης

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.(17)

Οι πιο πολλές πρωτεΐνες οξείας φάσης έχουν τη δυνατότητα να επηρεάζουν ένα ή περισσότερα από αυτά τα στάδια φλεγμονής. Για παράδειγμα, 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.

Είναι ικανό 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.

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. 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 μονοκύτταρα.(18) Φαίνεται πιθανό ότι η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη έχει πολλούς παθοφυσιολογικούς ρόλους στη φλεγμονώδη διαδικασία.

Το αμυλοειδές ορού Α, άλλη σημαντική πρωτεΐνη οξείας φάσης στον άνθρωπο, 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.(19,20) 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.(21)

Πολλές 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.

Από την άλλη, κάποιες 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.(14,22)

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.(23)

Ερχόμαστε τώρα 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.(24) 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 λιπο-πολυσακχαρίτη, 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 μεταλλοπρωτεΐνης-1 ανταγωνίζεται τις καταστροφικές επιδράσεις των μεταλλοπρωτεϊνών.(14)

Έτσι, όπως με όλα τα φαινόμενα που σχετίζονται με τη φλεγμονή, η απόκριση οξείας φάσης δεν είναι ομοιόμορφα ευεργετική. 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.(14)

Επομένως, 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 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.(14)

5.8 Υπερμαραθώνιος και φλεγμονή

Μελέτες έχουν τονίσει πως η σωματική δραστηριότητα οδηγεί σε μυϊκή -και όχι μόνο- βλάβη των ιστών και, ως εκ τούτου, προκαλεί μια φλεγμονώδη αντίδραση που χαρακτηρίζεται από έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, χημειοκινών, και άλλους μεσολαβητές της φλεγμονής. Από την άλλη, η σωματική δραστηριότητα προκαλεί επίσης την αντιρύθμιση της φλεγμονής μέσω της έκκρισης ανοσοκατασταλτικών μεσολαβητών, όπως η κορτιζόλη και οι αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Επιπλέον, τα επίπεδα των θετικών πρωτεϊνών οξείας φάσης, όπως η c-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), αυξάνονται κατά τη διάρκεια μιας περιόδου άσκησης, ενώ τα επίπεδα των αρνητικών, όπως η αλβουμίνη και η τρανσφερίνη, μειώνονται.

Επιπλέον, η έντονη και/ή παρατεταμένη σωματική δραστηριότητα ανασχηματίζει τον ενδιάμεσο μεταβολισμό και προάγει μια μεγάλη ποικιλία αλλαγών στις συγκεντρώσεις των μεταβολιτών στο πλάσμα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών, οι οποίες γενικά φαίνεται να είναι αντιαθηρογενείς. Μπορεί να είναι λογικό να υποτεθεί ότι ο μειωμένος κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου που επιτυγχάνεται σε ενήλικες που ασχολούνται με τακτική σωματική δραστηριότητα μπορεί να προκύψει από την πρόληψη, τη μείωση, ή τη διαμόρφωση της φλεγμονής καθώς και ευνοϊκές αλλαγές στο προφίλ των λιπιδίων.

Σε αντίθεση με ό, τι παρατηρείται με την άσκηση όμως, κατά τη διάρκεια μιας φλεγμονώδους αντίδρασης και της οξείας φάσης αντίδρασης που προκαλείται από βλάβη των ιστών, από τραύμα/χειρουργική επέμβαση ή λόγω λοίμωξης, τα σωματίδια HDL χάνουν τα προστατευτικά ένζυμα παραοξονάσης και τον παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων ακετυλολυδrolάσης, ενώ ταυτόχρονα αναπτύσσουν σημαντική αύξηση στο περιεχόμενό τους σε SAA και σε ρουλοπλασμίνη, όλες οι αλλαγές που οδηγούν σε συνολική μείωση των

αντιαθηρογενών ιδιοτήτων τους. Επιπλέον, αυτές οι μεταβολές των σωματιδίων HDL μπορεί να επιτρέψουν αυξήσεις της διακίνησης μονοκυττάρων/μακροφάγων στο αρτηριακό τοίχωμα και προδιαθέτουν στην αθηροσκλήρωση.

Οι αυξήσεις των φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών ή αναστολέων κυτταροκινών και οι μεταβολές των κυκλοφορούντων λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών ανιχνεύονται κατά τη διάρκεια και μετά από διάφορους τύπους άσκησης, ακριβώς όπως συμβαίνουν σε άλλες γενικές ιατρικές και χειρουργικές καταστάσεις που συνοδεύονται από βλάβη των ιστών.

Τέλος, καθώς οι αγώνες μεγάλων αποστάσεων και οι σχετικές ανταγωνιστικές εκδηλώσεις προσελκύουν συνεχώς αυξανόμενο αριθμό συμμετεχόντων, οι οποίοι παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές στο επίπεδο κατάρτισης, έτσι μπορεί επίσης να αναμένεται αξιοσημείωτη παραλλαγή στις άμεσες επιδράσεις στην υγεία που προκαλούνται από μια τέτοια έντονη σωματική δραστηριότητα. Παρακάτω θα γίνει πιο αναλυτική αναφορά γύρω από αυτό το θέμα.(25,26)

5.8.1 Υπερβολική Άσκηση

Η υπερβολική δραστηριότητα χωρίς, ωστόσο, επαρκή δυνατότητα ανάπαυσης μπορεί να επιφέρει τόσο επιβλαβείς επιδράσεις στην υγεία όσο και στην απόδοση του αθλητή - ασκούμενου, φαινόμενο που ονομάζεται "σύνδρομο υπερβολικής προπόνησης".(26) Το χαρακτηριστικό αυτό παρατηρείται συνήθως 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 προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF-α, IL-6 και IL-1b) οι οποίες δρουν στον εγκέφαλο προκαλώντας συμπεριφορές που μοιάζουν με αυτά της ασθένειας,

συμπεριλαμβανομένης της ανορεξίας, της κατάθλιψης και της διαταραχής του ύπνου.(27)

Λαμβάνοντας υπόψην δεδομένα μελετών που έχουν διεξαχθεί, ο υπερμαραθώνιος οδηγεί σε βλάβες που εστιάζονται σε διάφορους ιστούς και όργανα. Το πιο παρατηρήσιμο και εμφανές πρόβλημα είναι ο μυϊκός πόνος.

Ωστόσο, είναι πιθανό να εντοπιστεί παθογένεια στην καρδιά, το ήπαρ, τα νεφρά, τα οστά, τον πεπτικό σωλήνα και ανισορροπία στο ορμονικό και ανοσοποιητικό σύστημα.

Είναι προφανές ότι η προπόνηση ενός υπερμαραθωνίου οδηγεί συνήθως σε βλάβη στο μυοσκελετικό σύστημα, με την έκταση της βλάβης να είναι ανάλογη με το μήκος της διαδρομής. Βέβαια, η βλάβη δεν είναι μείζονος σημασίας, τονίζοντας πως οι αρχάριοι είναι πιο ευάλωτοι από τους πεπειραμένους υπεραραθωνοδρόμους. Το τρέξιμο μεγάλων και πολύ μεγάλων αποστάσεων ίσως να προκαλεί 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. Τέλος, σε σπάνιες περιπτώσεις είναι επίσης δυνατό να διασχίσουν μια ήπειρο χωρίς τραυματισμό.(2)

5.8.2 Ενδοθηλιακή λειτουργία

Είναι εν πολλοίς γνωστό πως η τακτική, μέτρια σωματική δραστηριότητα μειώνει σημαντικά τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ του αίματος. Αντίθετα, μελέτες σχετικά με αυξημένη σωματική δραστηριότητα που συνεπάγονται μεγάλη διάρκεια και υψηλή ένταση έχουν δείξει το αντιφατικό αποτέλεσμα ότι αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ξαφνικού θανάτου, και μη φυσιολογικά εύρη καρδιακών δεικτών.(28)

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.(29) Οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές είναι γνωστό ότι παίζουν ουσιαστικό ρόλο στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης και στην ανάπτυξη του αθηρώματος.(30)

Πρόσφατα δημοσιευμένες αναφορές συσχετίζουν τη σωματική δραστηριότητα με την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και τη φλεγμονή.(31) Άσκηση μέτριας έντασης 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 κυκλοφορούντες φλεγμονώδεις δείκτες και άλλαξε την κατάσταση του ενδοθηλίου για περαιτέρω επαγωγή στην παθολόγο κατάσταση. Οι προφλεγμονώδεις δείκτες όπως οι TNF-α, IL-6 και hs-CRP είναι γνωστό ότι εμπλέκονται στην εμφάνιση της διαδικασίας φλεγμονής.(28)

Έτσι, 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 υπό συζήτηση.(28)

5.8.3 Ανοσοποιητικό Σύστημα

Έχει φανεί μια στενά συνδεδεμένη συσχέτιση μεταξύ των αγώνων μεγάλων αποστάσεων και της δραστηριότητας του ανοσοποιητικού συστήματος. Όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω, η έντονη φυσική καταπόνηση οδηγεί σε ιστικές βλάβες του οργανισμού. Ο υπερμαραθώνιος φαίνεται να οδηγεί σε οξεία φλεγμονώδη αντίδραση με κλασικές εργαστηριακές βιοχημικές μεταβολές. Συγκεκριμένα, η φλεγμονή που σχετίζεται με το στρες επηρεάζει τον μυελό των οστών και οδηγεί σε αυξημένο κύκλο λευκοκυττάρων. Έτσι, ο υπερμαραθώνιος αγώνας εμπλέκεται στην λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Ακόμα, 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.(2)

Αν και είναι σαφές ότι ένας υπερμαραθώνιος μειώνει τη συγκέντρωση των ανοσοσφαιρινών, η άσκηση αντοχής μέτριας έντασης, φαίνεται να αυξάνει την συγκέντρωση των ανοσοσφαιρινών και μειώνει τον κίνδυνο μόλυνσης.

Επιπλέον, φαίνεται να υπάρχει σχέση μεταξύ του στρες στο ανοσοποιητικό σύστημα και της βλάβης των σκελετικών μυών. Σε υπερμαραθώνιους 100 χλμ., 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 ως αναπόσπαστο μέρος ενός 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 εμπλέκονται σε έναν φαύλο κύκλο.(2)

Επιπρόσθετα, η έντονη άσκηση προάγει 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)

5.9 Υπερμαραθώνιος και Οξειδωτικό στρες

Στο υποκεφάλαιο αυτό, θεωρείται σκόπιμο να περιγραφεί σύντομα την έννοια του οξειδωτικού στρες. Έτσι, το οξειδωτικό στρες αντιπροσωπεύει μια διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species) και της ικανότητας ενός βιολογικού συστήματος να αδρανοποιεί τα τοξικά αυτά μόρια και να επισκευάζει τις βλάβες που προκαλούν.(32) Αν και ο ορισμός αυτός είχε 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».(33,34) 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)

Φεύγοντας από τον ορισμό και κατευθυνόμενοι στην πορεία του οξειδωτικού στρες τονίζεται ότι οι δραστικές μορφές οξυγόνου βλάπτουν όλα τα συστατικά του κυττάρου, συμπεριλαμβανομένων των πρωτεϊνών, των λιπιδίων και του DNA. Η αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) που οδηγεί σε κυτταρικό οξειδωτικό στρες συνδέεται με πολλές παθολογίες, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου, του διαβήτη και των νευρολογικών παθήσεων. Επομένως, φαίνεται 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)

Παράλληλα, το συμπέρασμα ότι η άσκηση προάγει το οξειδωτικό στρες στους ανθρώπους αναφέρθηκε για πρώτη φορά πριν από 30 χρόνια. 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.

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. Πιο 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).(36)

Η πρώτη αναφορά που τεκμηριώνει το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την άσκηση στους ανθρώπους δημοσιεύθηκε το 1978. Αυτή η εργασία αποκάλυψε ότι 60 λεπτά άσκησης αντοχής στο 60% του μέγιστου VO₂, οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα εκπνεόμενου πεντανίου (βιοδείκτης υπεροξειδωσης λιπιδίων) και ότι η συμπλήρωση με την αντιοξειδωτική βιταμίνη E μείωσε τόσο την παραγωγή πεντανίου, τόσο σε ηρεμία όσο και στην άσκηση. Οι ερευνητές 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)

5.10 Οξειδωτικό στρες και φλεγμονή

Παραπάνω έχει ήδη γίνει αναφορά για την σχέση του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής. Υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που υπογραμμίζουν 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 στον εκφυλισμό νευρώνων που αναφέρονται κυρίως σε εγκεφαλικές διαταραχές. Το ROS που προκύπτουν από 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.(37)

Επιπλέον, η υπερπαραγωγή οξειδωτικού στρες προκαλεί σοβαρή κυτταρική βλάβη του εγκεφάλου στην περίπτωση ύπαρξης σακχαρώδους διαβήτη.(38) Μελέτες τεκμηριώνουν ότι η υψηλότερη υπεροξείδωση λιπιδίων, επιπέδων νιτρωδών και ολικής οξειδωτικής κατάσταση είναι χαμηλότερα στα συνολικά αντιοξειδωτικά ένζυμα-δείκτες στον εγκέφαλο των διαβητικών αρουραίων.(39) Επιπλέον, μελέτες έδειξαν ότι το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από τον σακχαρώδη 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- κ B (NF- κ B), που οδηγεί σε εκφυλισμό των νευρώνων σε διαβητική εγκεφαλοπάθεια.(40)

5.11 Φλεγμονή και Εγκεφαλοαγγειακή Υγεία

Η συστηματική φλεγμονή συσχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την ενδοθηλιακή λειτουργία, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω. 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 ενήλικους. Στην περίπτωση απόφραξης, δυσπλασίας ή αιμορραγίας εμποδίζονται τα εγκεφαλικά κύτταρα να προσλάβουν αρκετό οξυγόνο, με αποτέλεσμα να προκαλείται εγκεφαλική βλάβη. Η εγκεφαλοαγγειακή νόσος μπορεί να προκληθεί από μια ποικιλία αιτιών, συμπεριλαμβανομένης της αθηροσκλήρωσης, όπου οι αρτηρίες γίνονται στενότερες του φυσιολογικού. Οι εγκεφαλοαγγειακές παθήσεις περιλαμβάνουν

- το εγκεφαλικό επεισόδιο
- την παροδική ισχαιμική προσβολή
- το ανεύρυσμα
- τη δυσπλασία των αγγείων

Με το εγκεφαλικό επεισόδιο να είναι η πιο συνηθισμένη μορφή των εγκεφαλοαγγειακών νόσων.(41)

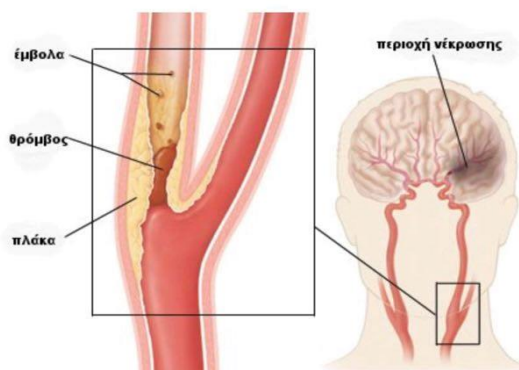
Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΙΑΕΕ)

Η λειτουργία των εγκεφαλικών κυττάρων απαιτεί συνεχή παροχή οξυγόνου και γλυκόζης μέσω της κυκλοφορία του αίματος. Ένα ΙΑΕΕ, συμβαίνει όταν η παροχή αίματος σε τμήμα του εγκεφάλου διακόπτεται, με αποτέλεσμα τα εγκεφαλικά

κύτταρα να πεθάνουν. Η ροή του αίματος μπορεί να διακοπεί κυρίως με δύο μηχανισμούς: τη θρόμβωση και την εμβολή.

Εμβολή

Όταν ένας θρόμβος αίματος ή ένα κομμάτι αθηρωματικής πλάκας ταξιδέψει μέσω του αίματος και αποφράξει μία αρτηρία του εγκεφάλου αναφέρεται ως εμβολικό εγκεφαλικό επεισόδιο.



Για παράδειγμα, ένας θρόμβος αίματος μπορεί αρχικά να σχηματιστεί στη καρδιά, ως αποτέλεσμα μιας καρδιακής αρρυθμίας, όπως συμβαίνει σε κοιλική μαρμαρυγή. Συνήθως, αυτοί οι θρόμβοι παραμένουν στο εσωτερικό τοίχωμα της καρδιάς, αλλά περιστασιακά μπορεί να αποκολληθούν και ταξιδεύοντας με τη ροή του αίματος να αποφράξουν μια αρτηρία του εγκεφάλου. Έμβολο μπορεί επίσης να προέρχεται από μια μεγάλη αρτηρία (για παράδειγμα, τη καρωτίδα αρτηρία, μια σημαντική αρτηρία στο λαιμό που παρέχει αίμα 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. (41)

5.11.1 Αθηροσκλήρωση ως αίτιο εγκεφαλοαγγειακής νόσου

Επιδημιολογικά γίνεται γνωστό πως αθηροσκλήρωση είναι η κύρια αιτία εγκεφαλοαγγειακής νόσου. 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 χαρακτηρίζεται ως φλεγμονώδης νόσος.



Πολυάριθμες παθοφυσιολογικές παρατηρήσεις σε ανθρώπους και ζώα οδήγησαν στη διατύπωση της υπόθεσης ότι η απόκριση στον ιστικό τραυματισμό οδηγεί στην αθηροσκλήρωση.(42) 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.(42–44)

Επιπλέον, 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 πηκτικές αντί

αντιπηκτικές ιδιότητες και 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 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 T λεμφοκυττάρων σε κάθε στάδιο της νόσου.(45,46)

Τέλος, η συνεχιζόμενη φλεγμονή οδηγεί σε αυξημένο αριθμό μακροφάγων και λεμφοκυττάρων, τα οποία και τα δύο μεταναστεύουν από το αίμα και πολλαπλασιάζονται εντός της βλάβης. Καθώς η ενεργοποίηση αυτών των κυττάρων οδηγεί στην απελευθέρωση υδρολυτικών ενζύμων, κυτταροκινών, χημειοκινών και αυξητικών παραγόντων, 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.(47,48)

5.11.2 Φλεγμονώδης απόκριση και Εγκεφαλικά επεισόδια

Από παλαιότερα δεδομένα έχει υποστηριχθεί ότι η φλεγμονώδης απόκριση αφορά ένα πρόσφατο ιστορικό μόλυνσης σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο.(49) Αλλά, αυτή φαίνεται, πλέον, να 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.

Αρκετές κλινικές μελέτες έχουν συσχετίσει την ισχύ της οξείας απόκρισης με την πρώιμη και καθυστερημένη πορεία των ασθενών με εγκεφαλικό επεισόδιο. Επομένως, 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.(50,51)

Οπότε, είναι σημαντική παρατήρηση ότι η απόκριση οξείας φάσης είναι σχετική σε ασθενείς στους οποίους έχει αποκλειστεί η πρόσφατη λοίμωξη, γεγονός που υποδηλώνει ότι δεν προέρχεται, αλλά αντιθέτως συμβάλλει στην επιδείνωση του εγκεφαλικού. Πιο πρόσφατα, κάποιιοι 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. Ακόμη, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με υψηλό ESR είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο επανεμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου εντός 2 εβδομάδων από την έναρξη του εγκεφαλικού επεισοδίου.(49,52)

Μια μελέτη έδειξε 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.(53)

Βιβλιογραφικά, επίσης, τονίζεται ο ρόλος του παράγοντα νέκρωσης όγκου TNF-α ή του μορίου ενδοκυτταρικής προσκόλλησης 1 (ICAM-1) στην επιδείνωση του εγκεφαλικού επεισοδίου. Αντιθέτως, 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.(54,55)

Άλλη προοπτική μελέτη που 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.(56)

5.11.3 Φλεγμονή και Νευροεκφυλιστικές Παθήσεις

Στο υποκεφάλαιο αυτό θα ασχοληθούμε σύντομα με την σχέση της φλεγμονής και των νευροεκφυλιστικών παθήσεων. Αρχικά, ως νευροεκφυλιστικές παθήσεις ορίζουμε μια ομάδα χρόνιων, προοδευτικών διαταραχών που χαρακτηρίζονται από σταδιακή απώλεια νευρώνων σε διακριτές περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος. Φαίνεται να επηρεάζονται ιδιαίτερα τμήματα του εγκεφάλου, του

νωτιαίου μυελού ή των περιφερικών νεύρων. Ανάλογα τη νευροεκφυλιστική πάθηση, μπορεί να διαταράσσεται η αντίληψη, η κίνηση, η δύναμη, ο συντονισμός, η αίσθηση ή ο αυτοέλεγχος του ατόμου.(57)

Ας τονιστεί ότι η φλεγμονή είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό των νευροεκφυλιστικών παθήσεων. Βέβαια, 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 (κατηγορίες νευρωνικών κυττάρων), συμβάλλει στην πρόοδο και εξέλιξη της νόσου.(57)

Έτσι, η φλεγμονώδης απόκριση έχει εμπλακεί σε διάφορες νευροεκφυλιστικές παθήσεις, όπως η νόσος του Alzheimer (AD), η νόσος του Parkinson (PD), η νόσος του Huntington (HD) και η πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση (ALS). Όλες αυτές οι παθολογίες έχουν διαφορετική αιτιολογία και ποικίλες φαινοτυπικές εκδηλώσεις, και υπάρχουν ενδείξεις ότι ο περιορισμός της φλεγμονής μπορεί είτε να καθυστερήσει την έναρξη, είτε να μετριάσει τα συμπτώματα.

Η μικρογλοία μπορεί να έχει τρεις διαφορετικές μορφολογίες:

- ήρεμη
- ενεργοποιημένη
- 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 ασυνουκλείνη στη PD, εναποθέσεις συσσωματωμάτων αμυλοειδούς στην AD, και υπεροξειδίου δισμουτάσης 1 στην ALS 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 μικρογλοίας. Στη συνέχεια, η ενεργοποιημένη μικρογλοία μπορεί να εκκρίνει σήματα για την πρόσληψη CD4⁺ και CD25⁺ T-κυττάρων, τα οποία επηρεάζουν άμεσα τους νευρώνες μέσω αλληλεπίδρασης Fas / Fas-ligand, οδηγώντας στον κυτταρικό θάνατο.

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.

Ακόμα, 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.(57)

5.12 Δείκτες Φλεγμονής και Αξιολόγηση Εγκεφαλικής Υγείας

Στο σημείο αυτό, έχοντας υπόψιν όλα τα παραπάνω, κρίνεται σημαντική η αναφορά μας στους συγκεκριμένους δείκτες φλεγμονής, οι οποίοι μπορούν να σημάνουν τον τύπο και την σοβαρότητα της εγκεφαλικής κατάστασης. Στην εργασία αυτή θα γίνει αναφορά μόνο για τους προς εξέταση δείκτες φλεγμονής που είναι οι ακόλουθοι.

5.12.1 Λιποκαλίνη που σχετίζεται με την ζελατινάση σε ουδετερόφιλα ορού

Η λιποκαλίνη-2 (LCN2), γνωστή και 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.(58)

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.(58)

Πιο συγκεκριμένα, στο κεντρικό νευρικό σύστημα, 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 εγκεφαλο 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 δέσμησης 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.(59)

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.(58)

Έχει φανεί, ακόμα, πως η NGAL είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής της φλεγμονής, της νευροτοξικότητας και της ομοιόστασης του 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.(60) 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.(61,62)

5.12.2 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 δείκτης TNF-α είναι, συνήθως, δύσκολα 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.(63)

Αφού ο TNF-α θεωρείται ο κύριος ρυθμιστής της προ-φλεγμονώδους παραγωγής, μετριέται συνήθως για την εκτίμηση της κατάστασης 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 μονοπάτια. Τέλος, τα κυκλοφορόντα TNFR1 και TNFR2 παράγονται με διάσπαση από την κυτταρική μεμβράνη μέσω του TNF μετατρεπτικού ενζύμου (TAOE), μιας μεταλλοπρωτεάσης, επίσης αναφερόμενης ως περιοχής αποσιτονίνης και μεταλλοπεπτιδάσης.(63)

5.12.3 D-διμερές

Ένας ακόμα βιοδείκτης που 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 κυτταροκινών 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.(64)

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. Όλες σχεδόν 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. Οπότε, 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. (65,66)

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.

5.12.4 C – Αντιδρώσα Πρωτεΐνη (CRP)

Η c-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι μια πρωτεΐνη πλάσματος ηπατικής προέλευσης της οποίας η συγκέντρωση μπορεί να αυξηθεί γρήγορα σε επίπεδα πάνω από 1000 φορές φυσιολογικά μετά από τραυματισμό ή λοίμωξη ιστού. Ενώ ο ακριβής βιολογικός ρόλος αυτής της πρωτεΐνης είναι ασαφής, πρόσφατα στοιχεία έχουν δείξει ότι μπορεί να παρουσιάσει λειτουργίες αναγνώρισης και ενεργοποίησης με τη δυνατότητα να επηρεάσει τη φλεγμονή. Η πιθανή κλινική χρησιμότητα της εκτίμησης της CRP στον ορό έχει εκτιμηθεί εδώ και αρκετό καιρό. Μέχρι πρόσφατα, ωστόσο, οι μέθοδοι σε ευρεία χρήση για την ανίχνευση της CRP ήταν ημιποιοτική στην καλύτερη περίπτωση, περιορίζοντας την ικανότητά της. Σε πρώιμες μελέτες που χρησιμοποιούν τέτοιες μεθόδους, η CRP ορού αναφέρθηκε συχνά ως απλά "απών" ή

"παρόν" ή "αυξημένα". Η χρήση τέτοιων όρων ήταν συνεπής με τις προηγούμενες απόψεις ότι η CRP συνήθως απουσίαζε από τον ορό υγιών ατόμων και ότι η απλή παρουσία της είχε παθολογική σημασία. Είναι επομένως σαφές ότι το κρίσιμο κλινικό ερώτημα σχετικά με την CRP δεν είναι αν υπάρχει, αλλά πόσο υπάρχει.(67)

5.12.5 Ειδική ενολάση νευρώνα (NSE)

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). Συγκεκριμένα, 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 σχεδόν αμελητέα.(68)

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).(68)

Πολλά χρόνια τώρα έχει φανεί πως η μέτρηση του NSE στον ορό του CSF μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση ποικίλων νευρωνικών αλλοιώσεων και νευροεκφυλιστικών διαταραχών. Είναι αυξημένο στην περίπτωση τόσο του εγκεφαλικού επεισοδίου όσο και σε γενικευμένη εγκεφαλική βλάβη, καθώς φαίνεται να συσχετίζεται με τον όγκο του ιστού που έχει προσβληθεί. Υψηλότερες συγκεντρώσεις NSE έχουν ανιχνευθεί στην φαιά ουσία ενηλίκων εγκεφάλων, ενώ χαμηλότερα επίπεδα NSE αναφέρονται στη λευκή ουσία. Οπότε, πηγάζει το συμπέρασμα πως η NSE θα μπορούσε να αποτελεί ένα βιοχημικό δείκτη (biomarker) για την εκτίμηση-ανίχνευση της νευρωνικής βλάβης στις εγκεφαλικές αλλοιώσεις.(69)

Ακολούθως, έχειδειχτεί ότι η NSE εμπλέκεται και σε άλλες παθήσεις, όπου υψηλά επίπεδα αυτής δηλώνουν πιθανά ισχαιμία, υποξία και ποικίλες μεταβολικές, πολλαπλασιαστικές-π.χ. καρκίνος των πνευμόνων, φλεγμονώδεις, αυτοάνοσες και νευροεκφυλιστικές παθήσεις. Είναι, επομένως, άξιο παρατήρησης πως καθώς η σταδιακή απώλεια ή και αλλοίωση των νευρώνων και οι συναπτικές συνδέσεις είναι κοινά χαρακτηριστικά νευροεκφυλιστικών διαταραχών, και ο βαθμός νευρωνικής απώλειας συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα NSE στον ορό και στο CSF, τότε σχετίζονται και με την κλινική εξέλιξη της εκάστοτε νόσου.

Λαμβάνοντας στοιχεία από μια πρόσφατη μελέτη για τον φλεγμονώδη ρόλο της NSE στον οξύ τραυματισμό του νωτιαίου μυελού (SCI), μια καταστροφική και εξουθενωτική κατάσταση με προοδευτικές παθολογικές αλλαγές που περιλαμβάνουν πολύπλοκους και εξελισσόμενους μοριακούς μηχανισμούς. 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 γλοιώση 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.(69)

Βέβαια, 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.(69)

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.(69)

Άλλη 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.(70)

ΜΕΡΟΣ Β΄**ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

6. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η αξιολόγηση της εγκεφαλοαγγειακής κατάστασης λόγω της χρόνο-απόκρισης κυτταροκινών ή άλλων φλεγμονωδών δεικτών (IL-6, CRP, NGAL, D-Dimer, NSE) και του διαλυτού υποδοχέα (STNFR1) παρατεταμένης και επίπονης άσκησης στο Σπάρταθλον προκειμένου να παράσχουν περαιτέρω αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με τις επιπτώσεις αυτού του είδους στην εγκεφαλική υγεία των αθλητών.

7. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

7.1 Ερευνητικό Πρωτόκολλο

Ξεκινώντας αναφέρουμε πως το δείγμα της παρούσας ερευνητικής μελέτης αποτέλεσαν 14 άνδρες αθλητές υπερμαραθωνίου, που συμμετείχαν και ολοκλήρωσαν τον υπερμαραθώνιο αγώνα "Σπάρταθλον" στην Ελλάδα. Πραγματοποιήθηκε λήψη αίματος από τους 14 αθλητές 1-2 μέρες πριν την έναρξη του αγώνα-στηνΑθήνα-, αμέσως μετά τη λήξη του-στην Σπάρτη- (μόνο από τους 13 αθλητές) και 36-48 ώρες μετά τη λήξη του αγώνα, από τους 14 αθλητές. Κρίνεται απαραίτητο να αναφερθούν ανθρωπομετρικά δεδομένα των 14 αθλητών. Έτσι στον ακόλουθο πίνακα φαίνονται οι μέσοι όροι, οι τυπικές αποκλίσεις, οι μέγιστες και ελάχιστες τιμές της ηλικίας, του βάρους και του ύψους των αθλητών, αντίστοιχα.

Ανθρωπομετρικά Χαρακτηριστικά	Μέσος Όρος $\pm$ Τυπική Αποκλίση	Ελάχιστη Τιμή	Μέγιστη Τιμή
Ηλικία (έτη)	42,78 $\pm$ 7,49	27	51
Βάρος (kg)	75,93 $\pm$ 6,19	66	85
Ύψος (cm)	181,07 $\pm$ 7,52	170	194

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

7.2 Αιμοληψίες

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

7.3 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.

7.4 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 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.

7.5 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

7.6 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 TTest, 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.

8. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Για την διεξαγωγή του πειράματος έχουν ληφθεί 3 μετρήσεις από 14 συνολικά 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.

Ακολουθούν αναλυτικά τα αποτελέσματα ως προς τους προσδιοριζόμενους δείκτες φλεγμονής:

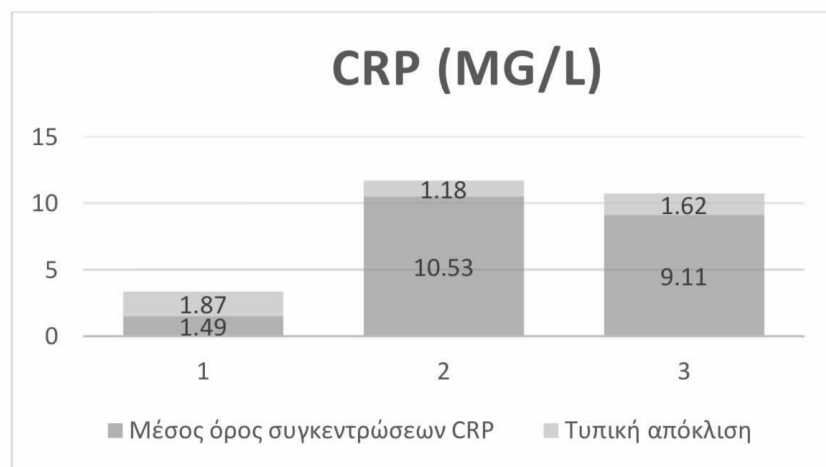
· CRP

Στην πρώτη μέτρηση ο μέσος όρος των συγκεντρώσεων της CRP ήταν $1,49 \pm 1,87$ 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 φαίνεται να παρουσιάζει αύξηση σε $10,53 \pm 1,18$ mg/L. Η χαμηλότερη τιμή της CRP που βρέθηκε ήταν 8,48 mg/L ενώ η μεγαλύτερη 12 mg/L. Τονίζεται ότι σε όλους τους αθλητές παρατηρήθηκε αύξηση της συγκέντρωσης κατά τη δεύτερη μέτρηση.

Κατά την τρίτη μέτρηση ο μέσος όρος των μετρήσεων είναι $9,11 \pm 1,62$ mg/L, δηλαδή ελάχιστα μειωμένος σε σχέση με τη δεύτερη μέτρηση. Η κατώτερη τιμή είναι 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 ($1,49 \pm 1,87$ mg/L) στη δεύτερη ($10,53 \pm 1,18$ mg/L), ενώ στην τρίτη υπάρχει μια μικρή μείωση ($9,11 \pm 1,62$ 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

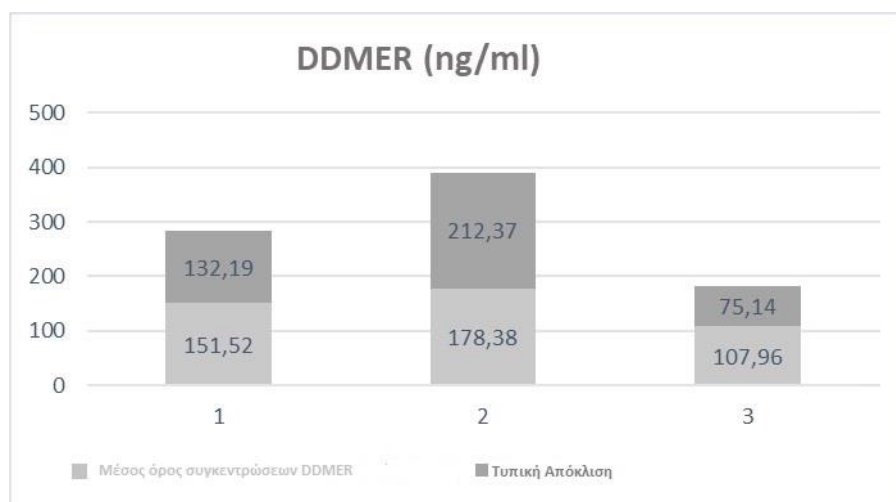
Κατά την πρώτη μέτρηση, βρέθηκε ο μέσος όρος των συγκεντρώσεων να είναι $151,52 \pm 132,19$ ng/mL. Η κατώτερη τιμή ήταν 22,88 ng/mL και η ανώτερη 487,11 ng/mL.

Στην δεύτερη μέτρηση ο μέσος όρος παρουσιάστηκε ελαφρώς αυξημένος σε σχέση με την πρώτη μέτρηση και ήταν $178,38 \pm 212,37$ 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 $107,96 \pm 75,14$ 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 ($p=0,581$, $p=1,000$, $p=1,000$).



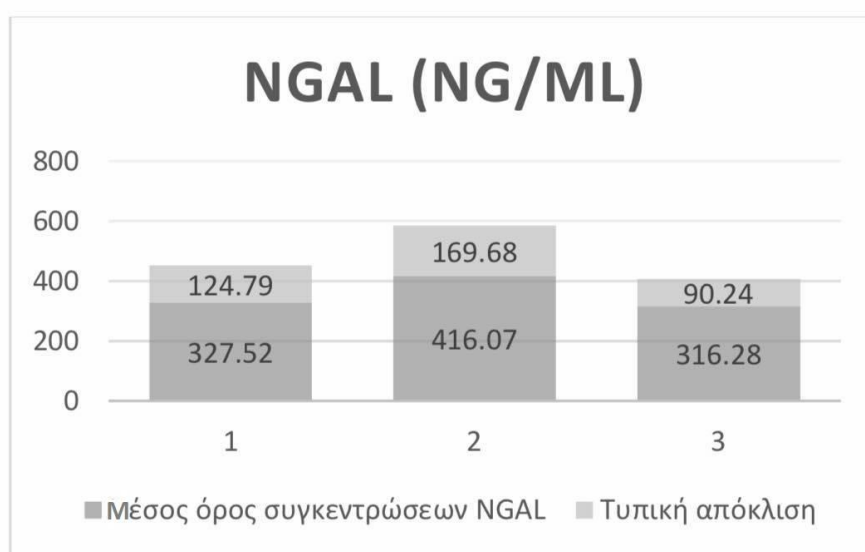
NGAL

Η συγκέντρωση της NGAL στην πρώτη μέτρηση, βρέθηκε κατά μέσο όρο $327,52 \pm 124,79$ 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 $416,07 \pm 169,68$ 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 $316,28 \pm 90,24$ 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 ($p=0.005$).



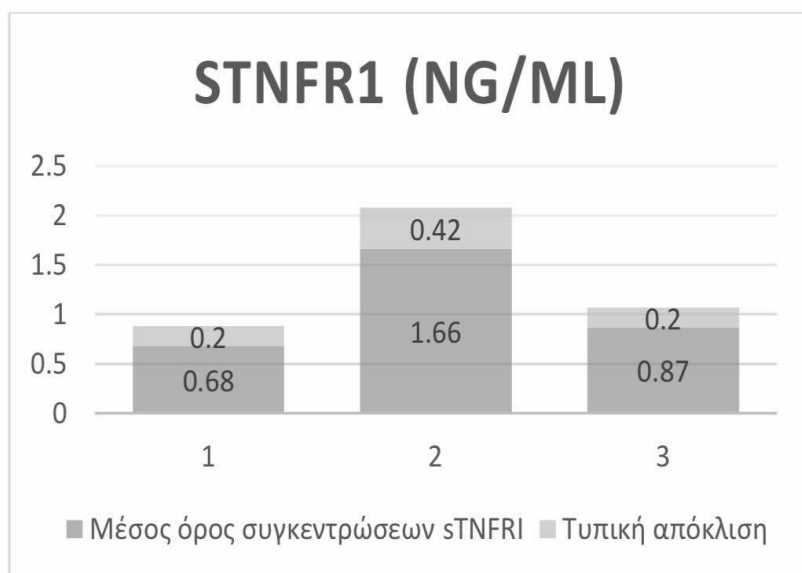
· sTNFRI

Στην πρώτη μέτρηση, η συγκέντρωση του δείκτη sTNFRI ήταν κατά μέσο όρο $0,68 \pm 0,2$ 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 $1,66 \pm 0,42$ 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 $0,87 \pm 0,2$ 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 ($p=0,000$).



NSE

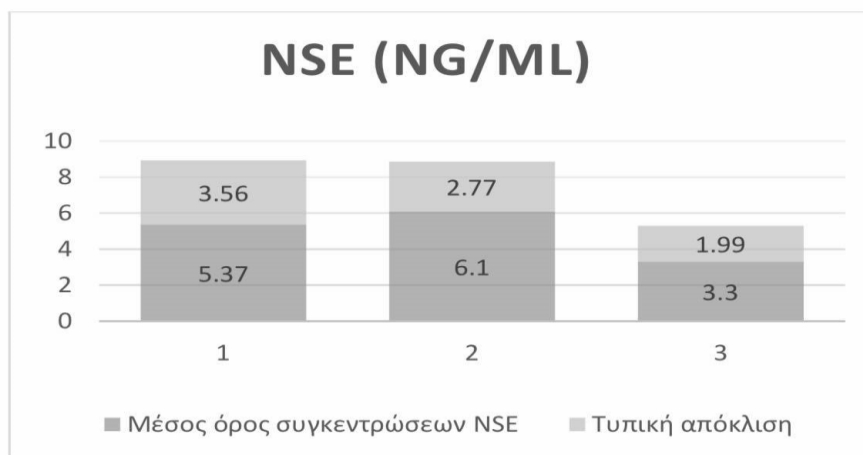
Στους 14 αθλητές του δείγματος μας, η συγκέντρωση της NSE, πριν την έναρξη του αγώνα ήταν κατά μέσο όρο $5,37 \pm 3,56$ ng/mL. Η ελάχιστη τιμή βρέθηκε να είναι 2,23 ng/mL και η μέγιστη 16,31 ng/mL.

Κατά τη δεύτερη μέτρηση, η συγκέντρωση της NSE ήταν κατά μέσο όρο $6,1 \pm 2,77$ 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 $3,3 \pm 1,99$ 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 ($p=0,006$).



ΔΕΙΚΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ	1η Μέτρηση 1-2 ημέρες πριν τον αγώνα (t ₀)	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 t₀ και t₁

2: Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ των τιμών των t₀ και t₂

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

9. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ

Σε μια γενική ανάλυση τα αγωνίσματα των υπερμαραθωνίων αγώνων, αποτελούν μια από τις δυσκολότερες και απαιτητικές κατηγορίες αγωνισμάτων και πιο συγκεκριμένα το αγώνισμα του Σπάρταθλον, το οποίο είναι από τους μεγαλύτερους σε διάρκεια υπερμαραθωνίους παγκόσμια. Όπως έχει ήδη αναφερθεί στην παρούσα μελέτη, οι αθλητές του συγκεκριμένου αγωνίσματος υφίστανται τεράστια σωματική καταπόνηση καθ' όλη την διάρκεια της διαδρομής. Ως επακόλουθο αυτής της έντονης φυσικής καταπόνησης, φαίνεται και σημειώνεται υποβάθμιση και ίσως κάποιας μορφής αλλοίωση της φυσιολογικής λειτουργίας των διάφορων οργάνων και ιστών του σώματος, οδηγώντας στην εμφάνιση φλεγμονώδους κατάστασης.

Έτσι, με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής 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.(28) Ακόμα, αυτοί οι δείκτες έχουν συσχετιστεί και με την ενδοθηλιακή λειτουργία. Παρελθοντικές μελέτες έδειξαν 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.(25,71) Όμως, 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.(72) Είναι πλέον σαφές, ότι οι φλεγμονώδεις διεργασίες παίζουν πρωταρχικό ρόλο τόσο στην αθηρογένεση 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.

Ακόμη, φαίνεται πως η φλεγμονώδης διαδικασία εμφανίζεται-και αποτελεί χαρακτηριστικό-στις νευροεκφυλιστικές ασθένειες. Όμως η σχέση τους δεν είναι αμφιπλεύρως εμφανιζόμενη, δηλαδή αν και 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. Ένα χαρακτηριστικό και άξιο αναφοράς

παράδειγμα είναι ο TNF-α, ο οποίος ενεργοποιεί τη μικρογλοία και προκαλεί νευροτοξικότητα στους κινητικούς νευρώνες. Επίσης, η CRP έχει βρεθεί σε αυξημένα επίπεδα 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).(57)

Τα ποτελέσματα έδειξαν, ακόμη, πως 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 οδηγηθεί σε χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση, γεγονός που καθιστά πιθανές συνέπειες στην εγκεφαλική υγεία του αθλητή.

Ως προς τον δείκτη NSE, παρατηρήθηκε 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 παρελθοντικές μελέτες, σε περιπτώσεις υποξίας-ισχαιμίας υπάρχει ισχυρή 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.(70) Μια ακόμα σημαντική παρατήρηση είναι ότι 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, κρίνεται επιτακτικής ανάγκης η περαιτέρω αξιολόγηση μέσω κλινικών, ώστε να επιβεβαιωθεί αυτή η υπόθεση.

Όσον αφορά στον DDMER, παρατηρήθηκε 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 ΤΙΑ, και τα επίπεδα sTNFR-1 στο πλάσμα ήταν υψηλότερα στην ομάδα εγκεφαλικού. Επιπλέον, η NGAL, σε αυξημένα επίπεδα, έχει υποθεί ότι είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής της φλεγμονής, της νευροτοξικότητας και της ομοιοστασίας του εγκεφαλικού σιδήρου, τα οποία μπορούν να συμβάλουν άμεσα στην παθογένεση της AD.(58) Ωστόσο, η μελέτη μας έδειξε 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.

Καταλήγοντας, ο υπερμαραθώνιος αγώνας και συγκεκριμένα το Σπάρταθλον, καθώς είναι ένα πολύ απαιτητικό αγώνισμα, είναι πολύ πιθανό να προκαλέσει βλάβη σε ιστούς και όργανα του σώματος του αθλητή, με αποτέλεσμα να γεννάται η φλεγμονώδης απόκριση. Επακόλουθο αυτής της φλεγμονής, είναι η αύξηση κάποιων φλεγμονωδών δεικτών που σχετίζονται ισχυρά με την εγκεφαλοαγγειακή υγεία. Όμως, η εμφανιζόμενη φλεγμονή για να είναι ικανή να οδηγήσει σε οποιαδήποτε εγκεφαλική ασθένεια, θα πρέπει να είναι χρόνια, κάτι το οποίο δεν μπορεί να φανεί από την συγκεκριμένη μελέτη, αφού τα επίπεδα των 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 προκύψει με ασφάλεια 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 των συμμετεχόντων, η ψυχολογική κατάσταση των αθλητών και η διατροφική τους κατάσταση. Τέλος, ίσως θα ήταν βοηθητικό να ληφθεί μεγαλύτερο δείγμα αθλητών ώστε να μπορέσουμε να οδηγηθούμε σε ασφαλέστερα και πιο ολοκληρωμένα συμπεράσματα.

10. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Zaryski C, Smith DJ. Training principles and issues for ultra-endurance athletes. *Curr Sports Med Rep*. 2005 Jun;4(3):165–70.
2. Knechtle B, Nikolaidis PT. Physiology and Pathophysiology in Ultra-Marathon Running. *Front Physiol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2020 Dec 14];9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5992463/>
3. Ιστορικά Στοιχεία [Internet]. [cited 2020 Dec 14]. Available from: <https://www.spartathlon.gr/el/the-spartathlon-race-el/historical-information-el.html>
4. Η Διαδρομή [Internet]. [cited 2020 Dec 14]. Available from: <https://www.spartathlon.gr/el/live-data-el/race/2.html>
5. Messé A, Rudrauf D, Benali H, Marrelec G. Relating Structure and Function in the Human Brain: Relative Contributions of Anatomy, Stationary Dynamics, and Non-stationarities. *PLoS Comput Biol* [Internet]. 2014 Mar 20 [cited 2020 Dec 14];10(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3961181/>
6. Κολιάδης, Ε. Α. (2002). Γνωστική Ψυχολογία, Γνωστική Νευροεπιστήμη και Εκπαιδευτική Πράξη (Τόμ. Δ'). Αθήνα: Γρηγόρη.
7. Network Assemblies in the Functional Brain [Internet]. [cited 2020 Dec 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3471530/>
8. Vander A., S.J., Luciano D., Τσακόπουλος Μ., Φυσιολογία του Ανθρώπου. 8η ed. 2011: Π.Χ. Πασχαλίδης.
9. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008 Jul 24;454(7203):428–35.
10. Medzhitov R, Janeway CA. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell*. 1997 Oct 31;91(3):295–8.
11. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*. 2004 Jul 23;118(2):229–41.
12. Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1982;389:406–18.
13. Maes M, Delange J, Ranjan R, Meltzer HY, Desnyder R, Cooremans W, et al. Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: modulation by psychotropic drugs. *Psychiatry Res*. 1997 Jan 15;66(1):1–11.
14. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999 Feb 11;340(6):448–54.

15. Gauldie J, Richards C, Harnish D, Lansdorp P, Baumann H. 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. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987 Oct;84(20):7251–5.
16. Richards CD, Langdon C, Pennica D, Gauldie J. Murine cardiotrophin-1 stimulates the acute-phase response in rat hepatocytes and H35 hepatoma cells. *J Interferon Cytokine Res Off J Int Soc Interferon Cytokine Res*. 1996 Jan;16(1):69–75.
17. Semantics, inflammation, cytokines and common sense - PubMed [Internet]. [cited 2020 Dec 14]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9918118/>
18. Zouki C, Beauchamp M, Baron C, Filep JG. 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. *J Clin Invest*. 1997 Aug 1;100(3):522–9.
19. Leggate M, Nowell MA, Jones SA, Nimmo MA. The response of interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor isoforms following intermittent high intensity and continuous moderate intensity cycling. *Cell Stress Chaperones*. 2010 Nov;15(6):827–33.
20. Pedersen BK. Muscular interleukin-6 and its role as an energy sensor. *Med Sci Sports Exerc*. 2012 Mar;44(3):392–6.
21. Keller C, Hellsten Y, Steensberg A, Pedersen BK. Differential regulation of IL-6 and TNF-alpha via calcineurin in human skeletal muscle cells. *Cytokine*. 2006 Nov;36(3–4):141–7.
22. Febbraio MA, Hiscock N, Sacchetti M, Fischer CP, Pedersen BK. Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction. *Diabetes*. 2004 Jul;53(7):1643–8.
23. Gray SR, Ratkevicius A, Wackerhage H, Coats P, Nimmo MA. The effect of interleukin-6 and the interleukin-6 receptor on glucose transport in mouse skeletal muscle. *Exp Physiol*. 2009 Aug;94(8):899–905.
24. Hibi M, Murakami M, Saito M, Hirano T, Taga T, Kishimoto T. Molecular cloning and expression of an IL-6 signal transducer, gp130. *Cell*. 1990 Dec 21;63(6):1149–57.
25. Goussetis E, Spiropoulos A, Tsironi M, Skenderi K, Margeli A, Graphakos S, et al. Spartathlon, a 246 kilometer foot race: effects of acute inflammation induced by prolonged exercise on circulating progenitor reparative cells. *Blood Cells Mol Dis*. 2009 Jun;42(3):294–9.
26. Nimmo MA, Ekblom B. Fatigue and illness in athletes. *J Sports Sci*. 2007 Dec 1;25(sup1):S93–102.
27. Smith LL. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? *Med Sci Sports Exerc*. 2000 Feb;32(2):317–31.
28. Jee H, Jin Y. Effects of Prolonged Endurance Exercise on Vascular Endothelial and Inflammation Markers. *J Sports Sci Med*. 2012 Dec 1;11(4):719–26.
29. Tousoulis D, Charakida M, Stefanadis C. Endothelial function and inflammation in coronary artery disease. *Postgrad Med J*. 2008 Jul;84(993):368–71.

30. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res*. 2001 Oct 26;89(9):763–71.
31. Marsh SA, Coombes JS. Exercise and the endothelial cell. *Int J Cardiol*. 2005 Mar 18;99(2):165–9.
32. Sies H, Cadenas E. Oxidative stress: damage to intact cells and organs. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1985 Dec 17;311(1152):617–31.
33. Azzi A, Davies KJA, Kelly F. Free radical biology - terminology and critical thinking. *FEBS Lett*. 2004 Jan 30;558(1–3):3–6.
34. Jones DP. Redefining oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*. 2006 Oct;8(9–10):1865–79.
35. Powers SK, Nelson WB, Hudson MB. Exercise-induced oxidative stress in humans: cause and consequences. *Free Radic Biol Med*. 2011 Sep 1;51(5):942–50.
36. Dillard CJ, Litov RE, Savin WM, Dumelin EE, Tappel AL. Effects of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. *J Appl Physiol*. 1978 Dec;45(6):927–32.
37. Popa-Wagner A, Mitran S, Sivanesan S, Chang E, Buga A-M. ROS and brain diseases: the good, the bad, and the ugly. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:963520.
38. McEwen BS, Eiland L, Hunter RG, Miller MM. Stress and anxiety: Structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. *Neuropharmacology*. 2012 Jan;62(1):3–12.
39. Acar A, Akil E, Alp H, Evliyaoglu O, Kibrisli E, Inal A, et al. Oxidative damage is ameliorated by curcumin treatment in brain and sciatic nerve of diabetic rats. *Int J Neurosci*. 2012 Jul;122(7):367–72.
40. Prabhakar O. Cerebroprotective effect of resveratrol through antioxidant and anti-inflammatory effects in diabetic rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2013 Aug;386(8):705–10.
41. Khaku AS, Tadi P. Cerebrovascular Disease [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Dec 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430927/>
42. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science*. 1973 Jun 29;180(4093):1332–9.
43. Ross R. George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherosclerosis: a problem of the biology of arterial wall cells and their interactions with blood components. *Arterioscler Dallas Tex*. 1981 Oct;1(5):293–311.
44. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993 Apr 29;362(6423):801–9.

45. Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arterioscler Dallas Tex*. 1986 Apr;6(2):131–8.
46. Melián A, Geng Y-J, Sukhova GK, Libby P, Porcelli SA. CD1 Expression in Human Atherosclerosis. *Am J Pathol*. 1999 Sep;155(3):775–86.
47. Bobryshev YV, Ivanova EA, Chistiakov DA, Nikiforov NG, Orekhov AN. Macrophages and Their Role in Atherosclerosis: Pathophysiology and Transcriptome Analysis. *BioMed Res Int* [Internet]. 2016 [cited 2020 Dec 14];2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4967433/>
48. Frink RJ. The Toxic Atheroma [Internet]. Inflammatory Atherosclerosis: Characteristics of the Injurious Agent. Heart Research Foundation; 2002 [cited 2020 Dec 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2024/>
49. Chamorro A, Vila N, Blanc R, Saiz A, Ascaso C, Deulofeu R. The prognostic value of the acute-phase response in stroke recurrence. *Eur J Neurol*. 1997;4(5):491–7.
50. Chamorro A, Vila N, Ascaso C, Saiz A, Montalvo J, Alonso P, et al. Early prediction of stroke severity. Role of the erythrocyte sedimentation rate. *Stroke*. 1995 Apr;26(4):573–6.
51. Vila N, Filella X, Deulofeu R, Ascaso C, Abellana R, Chamorro A. Cytokine-induced inflammation and long-term stroke functional outcome. *J Neurol Sci*. 1999 Jan 15;162(2):185–8.
52. Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Lees KR. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 1999 May;30(5):981–5.
53. Vila N, Castillo J, Dávalos A, Chamorro A. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. *Stroke*. 2000 Oct;31(10):2325–9.
54. Castellanos M, Castillo J, García MM, Leira R, Serena J, Chamorro A, et al. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions: a potential therapeutic target. *Stroke*. 2002 Apr;33(4):982–7.
55. Vila N, Castillo J, Dávalos A, Esteve A, Planas AM, Chamorro A. Levels of anti-inflammatory cytokines and neurological worsening in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003 Mar;34(3):671–5.
56. Elneihoum AM, Falke P, Axelsson L, Lundberg E, Lindgärde F, Ohlsson K. Leukocyte activation detected by increased plasma levels of inflammatory mediators in patients with ischemic cerebrovascular diseases. *Stroke*. 1996 Oct;27(10):1734–8.
57. Nuzzo D, Picone P, Caruana L, Vasto S, Barera A, Caruso C, et al. Inflammatory mediators as biomarkers in brain disorders. *Inflammation*. 2014 Jun;37(3):639–48.
58. Eruysal E, Ravdin L, Kamel H, Iadecola C, Ishii M. Plasma lipocalin-2 levels in the preclinical stage of Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement Amst Neth*. 2019 Dec;11:646–53.

59. Ferreira AC, Dá Mesquita S, Sousa JC, Correia-Neves M, Sousa N, Palha JA, et al. From the periphery to the brain: Lipocalin-2, a friend or foe? *Prog Neurobiol*. 2015 Aug;131:120–36.
60. Dekens DW, Naudé PJW, Keijser JN, Boerema AS, De Deyn PP, Eisel ULM. Lipocalin 2 contributes to brain iron dysregulation but does not affect cognition, plaque load, and glial activation in the J20 Alzheimer mouse model. *J Neuroinflammation*. 2018 Nov 30;15(1):330.
61. Ferreira AC, Pinto V, Dá Mesquita S, Novais A, Sousa JC, Correia-Neves M, et al. Lipocalin-2 is involved in emotional behaviors and cognitive function. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2013 Jul 29 [cited 2020 Dec 14];7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3725407/>
62. Mucha M, Skrzypiec AE, Schiavon E, Attwood BK, Kucerova E, Pawlak R. Lipocalin-2 controls neuronal excitability and anxiety by regulating dendritic spine formation and maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Nov 8;108(45):18436–41.
63. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Apr 13 [cited 2020 Dec 14];9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5908901/>
64. Soomro AY, Guerchicoff A, Nichols DJ, Suleman J, Dangas GD. The current role and future prospects of D-dimer biomarker. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016 Jul;2(3):175–84.
65. Li F, Zhang G, Zhao W. Coagulation and fibrinolytic activity in patients with acute cerebral infarction. *Chin Med J (Engl)*. 2003 Mar;116(3):475–7.
66. Biochemistry of heparin antithrombin interactions, and the physiologic role of this natural anticoagulant mechanism - PubMed [Internet]. [cited 2020 Dec 14]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2679066/>
67. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003 Jun 15;111(12):1805–12.
68. Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol*. 2015;867:125–43.
69. Haque A, Polcyn R, Matzelle D, Banik NL. New Insights into the Role of Neuron-Specific Enolase in Neuro-Inflammation, Neurodegeneration, and Neuroprotection. *Brain Sci*. 2018 Feb 18;8(2).
70. Schaarschmidt H, Prange HW, Reiber H. Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. *Stroke*. 1994 Mar;25(3):558–65.
71. Margeli A, Skenderi K, Tsironi M, Hantzi E, Matalas A-L, Vrettou C, 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jul 1;90(7):3914–8.

72. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. J Am Soc Nephrol JASN. 2004 Aug;15(8):1983–92.