



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

*«ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΛΑΒΩΝ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ
ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ»*

Γ' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΠΑ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΟΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΝΔΡΕΑΣ ΑΛΕΞΟΥΔΗΣ

*«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ ΣΤΗΝ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΛΑΒΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΑΚΩΣΗ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ: Ο
ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ NF-ΚΒ. ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ»*

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Κα. Ευαγγελοπούλου Ελευθερία-Μαρία,

Επικ. Καθηγήτρια Νευρολογίας ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2020



**NATIONAL AND KAPODISTRIAN
UNIVERSITY OF ATHENS
MEDICAL SCHOOL**

POST-GRADUATE PROGRAM

**«THE ROLE OF INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE
RECOVERY OF SPINAL CORD INJURY: RECENT DATA ON
NF-κB»**

MASTER THESIS

ANDREAS ALEXOUDIS

SUPERVISOR: Mrs Eleftheria Maria Evangelopoulou,

Assistant Professor of Neurology,

ATHENS 2020

Βιογραφικό σημείωμα Ανδρέας Αλεξούδης

Προσωπικές πληροφορίες

Διεύθυνση: Νίκης 2, 14561, Κηφισιά, Ελλάδα

Τηλ: +30 2132086298

E-mail: akisaspen@gmail.com

Ημ/νία γέννησης: 19/06/1975

Εθνικότητα: ελληνική

Εργασιακή εμπειρία

Ρευματολόγος (από 07/2015)

10/2019 - Σήμερα

Ρευματολόγος

ΓΝΑ Λαϊκό, Αγ. Θωμά 17, 11527, Αθήνα, Ελλάδα

Διευθυντής: Δρ Α. Τζιούφας

ΓΝΑ ΚΑΤ, Νίκης 2, 14561, Κηφισιά, Ελλάδα

Διευθύντρια: Δρ Σ. Γαζή

7/2015 - 10/2019

Ειδικευόμενος Ρευματολογίας

ΓΝΑ ΚΑΤ, Νίκης 2, 14561, Κηφισιά, Ελλάδα

Διευθύντρια: Δρ Σ. Γαζή

2010-2013

Ειδικευόμενος Παθολογίας

ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης, 68100, Αλεξανδρούπολη, Ελλάδα

Διευθυντής: Δρ Γ. Τσακαλίδης

2008-2009

Αγροτικός ιατρός

Κέντρο Υγείας Δικαίας, Έβρος, Ελλάδα

Διευθυντής: Δρ. Κ. Σουχαίλ

Εκπαίδευση

Μεταπτυχιακός φοιτητής, "Αποκατάσταση βλαβών νωτιαίου μυελού. Διαχείριση πόνου σπονδυλικής προέλευσης", Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ελλάδα (από το 2018)

Πτυχίο Ιατρικής σχολής, Medical University of Stara Zagora, Bulgaria (2002)

Επιπλέον δεξιότητες

Ελληνικά – μητρική γλώσσα

Αγγλικά – επίπεδο Γ2

Γνώση Η/Υ (Υπολογιστικά φύλλα, βάσεις δεδομένων, παρουσιάσεις)

Επιπλέον πληροφορίες

Άδεια άσκησης ιατρικού επαγγέλματος στην Ελλάδα (2006)

Μέλος της Ελληνικής Εταιρίας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών

Μέλος της Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρίας

Μέλος του Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η κάκωση του νωτιαίου μυελού είναι μία κατάσταση με παγκόσμια κατανομή, αυξημένη θνητότητα και νοσηρότητα και μεγάλες δαπάνες για τα συστήματα υγείας. Η φυσιολογία της αποκατάστασης του νωτιαίου μυελού είναι περίπλοκη και περιλαμβάνει πρωτογενείς και δευτερογενείς βλάβες. Κεντρικό ρόλο διαδραματίζει η φλεγμονή και οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, ενώ τελευταία έχει αναγνωριστεί ο κομβικός ρόλος του μεταγραφικού παράγοντα NF-κΒ.

Μεθοδολογία: Η παρούσα εργασία αποτελεί μία βιβλιογραφική ανασκόπηση για το ρόλο των φλεγμονωδών κυτταροκινών στην αποκατάσταση βλάβης του νωτιαίου μυελού μετά από κάκωση και ειδικότερα για το ρόλο του NF-κΒ. Χρησιμοποιήθηκαν σχετικοί όροι-κλειδιά και αναζητήθηκαν πρόσφατα άρθρα στην αγγλική στην επιστημονική βάση δεδομένων Medline-Pubmed.

Αποτελέσματα: Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 27 άρθρα δημοσιευμένα μετά το 2018 που αναφέρονταν στον παθοφυσιολογικό ρόλο του NF-κΒ στην αποκατάσταση βλάβης του νωτιαίου μυελού.

Συμπεράσματα: Ο NF-κΒ αποτελεί τελικό μόριο στη δράση διάφορων φλεγμονωδών κυτταροκινών, με πιο χαρακτηριστικές τον TNF-α και την IL-1β. Η ενεργοποίησή του εμπλέκει πολλά ενδοκυττάρια μονοπάτια που αλληλοδιαπλέκονται. Ο NF-κΒ επηρεάζει την έκφραση γονιδίων και ρυθμίζει ενδοκυττάρια διαδικασίες που στοχεύουν στην αποκατάσταση του νωτιαίου μυελού, όπως η φλεγμονή, ο κυτταρικός θάνατος, το οξειδωτικό στρες και η μυελίνωση νευραξόνων. Θεραπείες που τροποποιούν τη δράση του επηρεάζουν τη λειτουργικότητα και την πρόγνωση των ασθενών με κάκωση του νωτιαίου μυελού.

Λέξεις-κλειδιά: βλάβη νωτιαίου μυελού, επούλωση, κυτταροκίνες, NF-κΒ

ABSTRACT

Spinal cord injury is damage to the spinal cord, resulting from physical trauma as well as other pathological conditions, causing temporary or permanent changes in its function. SCI demonstrates increased mortality and morbidity placing a great financial burden to health systems worldwide. The physiology of post-injury spinal cord recovery is complicated and includes primary and secondary damage mechanisms. Inflammation and inflammatory cytokines hold a central role in this procedure. This is a review of the existing literature on the role of inflammatory cytokines in the recovery process following spinal cord injury, with emphasis on the role of the transcriptive factor NF- κ B. NF- κ B is the ultimate signalling molecule in pathophysiological mechanisms regulated by inflammatory cytokines, such as TNF- α and IL-1 β . Its activation includes a complicated network of pathways that interact with one another through several checkpoints. NF- κ B modification influences gene expression in the post-injury spinal cord and regulates intracellular procedures that mediate the recovery of the neuronal tissue. These procedures include inflammation, cellular death, oxidative stress and myelination of neuraxons. Therapies that affect NF- κ B mediated pathways influence the functionality and the prognosis of patients who have sustained a spinal cord injury.

Key words: spinal cord injury, recovery, cytokines, NF- κ B

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	3
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	4
ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ	4
ABSTRACT	5
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ	8
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ	9
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	10
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	11
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	12
A. Επιδημιολογία της κάκωσης του νωπιαίου μυελού	12
A1. Επίπτωση	12
A2. Επιπολασμός	13
A3. Δημογραφικά στοιχεία	14
A4. Αιτιοπαθογένεια	16
A5. Νοσηλείες	21
A6. Δαπάνες υγείας	22
A7. Επιδημιολογικά δεδομένα για την Ελλάδα	24
B. Η υπάρχουσα έρευνα γύρω από τις κακώσεις του νωπιαίου μυελού	25
B1. Ζωικά μοντέλα	25
B2. Διακίνηση επιστημονικών δεδομένων	28
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ & ΣΚΟΠΟΙ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	30
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	32
Γ. Παθοφυσιολογία αποκατάστασης βλάβης νωπιαίου μυελού	32
Γ1. Πρωτογενής βλάβη	32
Γ2. Δευτερογενής βλάβη	34
Γ2.1 Διαταραχές αιμάτωσης	34
Γ2.2 Διαταραχές ιόντων και μεταβολιτών	35
Γ2.3 Οξειδωτικό στρες	37
Γ2.4 Κυτταρικός θάνατος	38
Γ2.5 Φλεγμονή	41

Γ2.6 Δημιουργία ουλής	48
Δ. Ο ρόλος του NF-κΒ στην αποκατάσταση βλάβης του νωτιαίου μυελού	51
Δ1. Γενικά για τον NF-κΒ	51
Δ2. Η δομή του NF-κΒ	51
Δ3. Η ενεργοποίηση του NF-κΒ	51
Δ4. Ο παθοφυσιολογικός ρόλος του NF-κΒ	54
Δ4.1 Φλεγμονή	54
Δ4.2 Οξειδωτικό στρες	55
Δ4.3 Κυτταρικός θάνατος	55
Δ4.4 Αναγέννηση νευραξόνων και μυελίνωση	57
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ	59
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	63
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	70

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Παγκόσμια κατανομή επίπτωσης της κάκωσης του νωτιαίου μυελού. (τροποποιημένη από Witiw CD et al, 2015)	12
Εικόνα 2: Αιτιολογία κακώσεων νωτιαίου μυελού (2019) (τροποποιημένη από NSCISC, Spinal Cord Injury Facts and Figures at a Glance, 2019)	17
Εικόνα 3: Μηχανισμοί δευτερογενούς βλάβης νωτιαίου μυελού. (τροποποιημένη από Alizadeh A et al, 2019)	34
Εικόνα 4: Διαταραχή μιτοχονδριακής δραστηριότητας λόγω απότομης αύξησης ενδοκυττάρου Ca^{2+} μετά από κάκωση του νωτιαίου μυελού. (τροποποιημένη από Duchen MR et al, 2012)	36
Εικόνα 5: Επίδραση ενεργών ριζών αζώτου. (τροποποιημένη από Abello N, 2020)	37
Εικόνα 6: Μηχανισμοί απόπτωσης και νεκρόπτωσης διαμεσολαβούμενοι από τον TNF-α. (τροποποιημένη από Wen Zhou et al, 2014)	38
Εικόνα 7: Μηχανισμός αυτοφαγίας. (τροποποιημένη από Mizushima N et al, 2007)	40
Εικόνα 8: Κατανομή γεγονότων δευτερογενούς βλάβης νωτιαίου μυελού με βάση το χρόνο. (τροποποιημένη από Christopher S. Ahuja et al, 2017)	41
Εικόνα 9: Ο ρόλος των αστροκυττάρων στη φλεγμονή. (τροποποιημένη από Colombo E et al, 2019)	42
Εικόνα 10: Πληθυσμοί μακροφάγων στη φλεγμονή του νωτιαίου μυελού (τροποποιημένη από John C. Genselet et al, 2015)	45
Εικόνα 11: Κύτταρα φλεγμονής μετά την κάκωση του νωτιαίου μυελού. (τροποποιημένη από Alizadeh A et al, 2019)	48
Εικόνα 12: Παθοφυσιολογία αποκατάστασης βλάβης νωτιαίου μυελού μετά από κάκωση. (τροποποιημένη από Alizadeh A et al, 2019)	51
Εικόνα 13: Ενδοκυττάρια σηματοδότηση με το μονοπάτι του NF-κB. (τροποποιημένη από Tilstra JS et al, 2011)	55
Εικόνα 14: Μηχανισμοί επαναμυελίνωσης και συσχέτιση με NF-κB. (τροποποιημένη από Blank T et al, 2014)	58

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Ηλικιακή κατανομή ασθενών με κάκωση νωτιαίου μυελού διεθνώς. (τροποποιημένος από Sekhon LHS et al, 2001)	14
Πίνακας 2: Αιτιολογία κακώσεων νωτιαίου μυελού (2001). (τροποποιημένος από Sekhon LHS et al, 2001)	16
Πίνακας 3: Επίπεδα βλάβης κακώσεων νωτιαίου μυελού. (τροποποιημένος από Sekhon LHS et al, 2001)	18
Πίνακας 4: Βαθμονόμηση νευρολογικής βλάβης κατά ASIA. (τροποποιημένος από Bárbara-Bataller E et al, 2018)	19
Πίνακας 5: Κατανομή συχνότητας νευρολογικής βλάβης κατά ASIA. (τροποποιημένος από Sekhon LHS et al, 2001)	19
Πίνακας 6: Προσδόκιμο επιβίωσης ασθενών με κάκωση νωτιαίου μυελού. (τροποποιημένος από NSCISC, Spinal Cord Injury Facts and Figures at a Glance, 2019)	20
Πίνακας 7: Μέσες ετήσιες δαπάνες και υπολογιζόμενο συνολικό κόστος για κακώσεις νωτιαίου μυελού στις ΗΠΑ. (τροποποιημένος από :Michael DeVivo et al, 2011)	22
Πίνακας 8: Προσδοκώμενες δαπάνες για κάκωση νωτιαίου μυελού το 2032 στον Καναδά. (τροποποιημένος από Ahn H et al, 2017)	23
Πίνακας 9: Ζωικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται σε μελέτες κάκωσης νωτιαίου μυελού - πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. (τροποποιημένος από Alizadeh A et al, 2019)	27
Πίνακας 10: Διάγραμμα ροής παρούσας εργασίας	31
Πίνακας 11: Μηχανισμοί πρωτογενούς και δευτερογενούς βλάβης μετά από κάκωση νωτιαίου μυελού. (τροποποιημένος από Sekhon LHS et al, 2001)	33
Πίνακας 21: Στάδια αποκατάστασης βλάβης του νωτιαίου μυελού (τροποποιημένος από Tran AP et al, 2018)	50

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το παρόν πόνημα τιτλοφορείται “Ο ρόλος των φλεγμονωδών κυτταροκινών στην αποκατάσταση βλάβης μετά από κάκωση του νωτιαίου μυελού: Ο ρόλος του NF-κΒ. Νεότερα δεδομένα”. Ενέχει ρόλο διπλωματικής εργασίας του φοιτητή Ανδρέα Αλεξούδη και εκπονήθηκε στο πλαίσιο του μεταπτυχιακού “Αποκατάσταση βλαβών νωτιαίου μυελού Διαχείριση πόνου σπονδυλικής προέλευσης” του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Αποτελεί μία βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με τη φλεγμονή που αναπτύσσεται στο νωτιαίο μυελό έπειτα από κάκωση και αναλύει τους μοριακούς μηχανισμούς που διαμεσολαβούν τη νευρολογική βλάβη, καθώς και την αποκατάσταση της συνέχειας του νευρικού ιστού. Ιδιαίτερη αναφορά γίνεται στο ρόλο του NF-κΒ, ενός μεταγραφικού παράγοντα που αποτελεί τελικό μόριο σε ποικίλα ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια. Ο NF-κΒ επηρεάζοντας την έκφραση γονιδίων ρυθμίζει τις ενδοκυττάριες διεργασίες σε πολλαπλά και διασταυρούμενα μονοπάτια, όπως η απόπτωση, το οξειδωτικό στρες, η επαναμυελίνωση κλπ.

Στόχος του παρόντος πονήματος είναι να συγκεντρώσει την υπάρχουσα πληροφορία όσον αφορά τη φλεγμονή στο νωτιαίο μυελό μετά από κάκωση και να προσφέρει τη θεωρητική βάση πάνω στην οποία θα δομηθεί μελλοντικά πρωτογενής έρευνα γύρω από τις κακώσεις του νωτιαίου μυελού. Βασικό κίνητρο για την επιλογή της θεματικής αποτέλεσε η ενασχόληση μου με την ανοσολογία στο πλαίσιο της ειδικότητας της Ρευματολογίας. Οι πολυάριθμοι ενδοκυττάριοι μηχανισμοί που ενορχηστρώνουν τη φλεγμονή μπορούν να μας διδάξουν πολλά σχετικά με την αποκατάσταση των βλαβών σε οποιοδήποτε ιστό. Επίσης, η έγκαιρη και στοχευμένη φαρμακευτική παρέμβαση σε μόρια-στόχους δύναται να επηρεάσει σε άλλοτε άλλο βαθμό την πορεία της αποκατάστασης των βλαβών προς τη βέλτιστη για τον ασθενή κατεύθυνση.

Κλείνοντας θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους διδάσκοντες του μεταπτυχιακού προγράμματος για την καθοδήγηση και την υποστήριξη τους σε όλη μου την πορεία. Ελπίζω το αποτέλεσμα της παρούσας εργασίας να δικαιώσει τόσο το δικό τους κόπο όσο και την προσωπική μου προσπάθεια για τη συγγραφή ενός επιστημονικού έργου.

Με εκτίμηση,

Αλεξούδης Ανδρέας, MD

Μεταπτυχιακός φοιτητής

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κάκωση του νωτιαίου μυελού αποτελεί μια ιδιαίτερη νοσολογική οντότητα, για την οποία απαιτείται συχνά μακροχρόνια νοσηλεία και αποκατάσταση. Με βάση στατιστικά μοντέλα αναγωγής στον πληθυσμό, η ετήσια επίπτωσή της στις αναπτυγμένες χώρες ανέρχεται σε 15-40 νέες περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού^[1]. Ανάμεσα στις κυριότερες αιτίες κάκωσης συγκαταλέγονται τα τροχαία ατυχήματα, οι ψυχαγωγικές δραστηριότητες και οι αθλητικές κακώσεις, καθώς και τα περιστατικά βίας. Ενδεικτικά, στις ΗΠΑ το 1/3 των περιστατικών που διαπιστώνονται με νευρολογική σημειολογία κάκωσης του νωτιαίου μυελού στην αρχική προνοσοκομειακή αξιολόγηση καταλήγουν πριν φτάσουν στο νοσοκομείο, ενώ περίπου το 10% αυτών καταλήγουν στη διάρκεια της νοσηλείας τους^[2]. Χωρίς να υπολογίζεται η απώλεια σε ανθρώπινες ζωές και σε εργατικό δυναμικό, το οικονομικό κόστος διαχείρισης και αποκατάστασης της κάκωσης του νωτιαίου μυελού είναι δυσβάσταχτο για τα συστήματα υγείας. Βάσει υπολογισμών στις ΗΠΑ ξοδεύονται περίπου 4 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως, ενώ το κόστος της αρχικής νοσηλείας ανέρχεται κατά μέσο όρο σε \$95,000 ανά περιστατικό^[3]. Μέχρι στιγμής, η θεραπευτική φάρετρα περιλαμβάνει ελάχιστες εναλλακτικές στην αντιμετώπιση της κάκωσης και παραδοσιακά η συχνότερα χρησιμοποιούμενη φαρμακευτική αγωγή είναι η κορτιζόνη. Συνεπώς, η μελέτη του φαινομένου της κάκωσης του νωτιαίου μυελού, τόσο επιδημιολογικά όσο και παθοφυσιολογικά, μπορεί να προσφέρει πολλά σε επίπεδο δημόσιας υγείας, οικονομικών της υγείας και κλινικής πρακτικής, καθώς η πρόληψη, η σωστή διαχείριση και η έγκαιρη αποκατάσταση των ασθενών μπορεί να ελαττώσει δραματικά την απώλεια χρημάτων και ανθρώπινων ζωών.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. Επιδημιολογία της κάκωσης του νωτιαίου μυελού

A1. Επίπτωση

Η επίπτωση της κάκωσης του νωτιαίου μυελού υπολογίζεται διεθνώς σε περίπου 8-246 νέες περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού το χρόνο και υπόκειται σε σημαντική διακύμανση τόσο μεταξύ χωρών όσο και εντός της ίδιας χώρας^[4]. Αυτό συμβαίνει γιατί οι χώρες διαφέρουν στο επιδημιολογικό τους προφίλ ως προς τις κύριες αιτίες που ευθύνονται για την κάκωση του νωτιαίου μυελού και τηρούν διαφορετικά συστήματα καταγραφής, ορισμού και ταξινόμησης^[5].

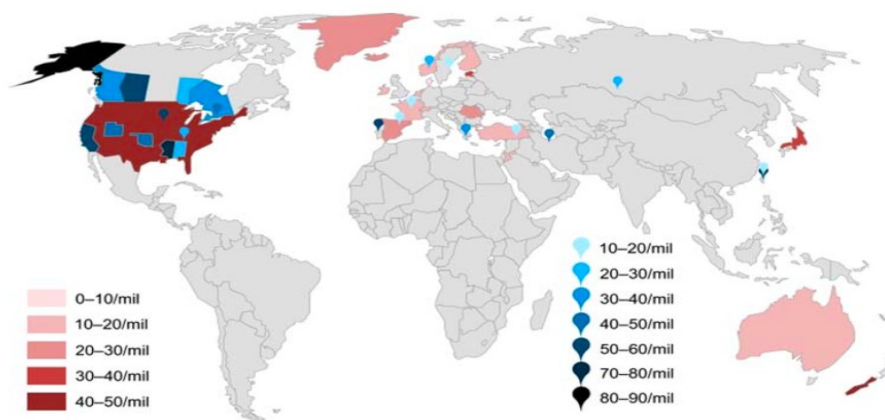


FIGURE 1. Relative annual incidences of SCI by countries, states/provinces, and regions. Red color scheme illustrates incidences of countries. Blue color scheme highlights incidences of states/provinces and regions. Used with permission from Singh et al.¹ mil indicates million persons; SCI, spinal cord injury postcontent.

Εικόνα 1: Παγκόσμια κατανομή επίπτωσης της κάκωσης του νωτιαίου μυελού.

(τροποποιημένη από Witiw CD et al, 2015)

Επίσης, η εκτίμηση της πραγματικής επίπτωσης υπόκειται σε συστηματικά σφάλματα καταγραφής που οφείλονται τόσο στο σχεδιασμό των διάφορων μελετών που την εκτιμούν όσο και στην αυξημένη θνητότητα της οξείας αυτής κατάστασης. Σε προνοσοκομειακό επίπεδο, το 50%-80% των περιπτώσεων πεθαίνουν είτε στον τόπο του συμβάντος είτε πριν την έλευση στο νοσοκομείο^[6]. Ταυτόχρονα, τα περισσότερα συστήματα καταγραφής υπολογίζουν την επίπτωση με βάση τον αριθμό των ασθενών που φτάνουν στο νοσοκομείο ή που εισάγονται σε αυτό εξαιρώντας όσες περιπτώσεις πεθαίνουν προτού προλάβουν να εισέλθουν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών^[2]. Βάσει των ανωτέρω, είναι απαραίτητος ο συνυπολογισμός της προνοσοκομειακής θνητότητας, ώστε να υπολογιστεί η πραγματική επίπτωση της κάκωσης του νωτιαίου μυελού στο γενικό πληθυσμό.

Μία μελέτη επιδημιολογίας της κάκωσης του νωτιαίου μυελού σε σειρές ασθενών στη Μινεσότα των ΗΠΑ υπολόγισε την πραγματική επίπτωση μεταξύ 1975 και 1981 σε

περίπου 71 άτομα ανά εκατομμύριο πληθυσμού, συνυπολογιζομένων όλων των παραπάνω παραμέτρων^[7]. Από ανάλογες μελέτες που υπολογίζουν τις διαχρονικές τάσεις της επίπτωσης αναφέρεται ότι αυτή βαίνει αυξανόμενη στο πέρασμα των δεκαετιών. Στις ΗΠΑ μεταξύ 1935-1944 το ηλικίο επίπτωσης ήταν 22 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο, μεταξύ 1965-1974 ήταν 67 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο και μεταξύ 1975-1981 ανερχόταν σε 71 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού^[7]. Τα νεότερα δεδομένα του 2019 για τις ΗΠΑ υπολογίζουν την επίπτωση της κάκωσης του νωτιαίου μυελού σε περίπου 54 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού^[8]. Ο αριθμός αυτός είναι εμφανώς μειωμένος σε σχέση με τον παραπάνω και πιθανώς οφείλεται σε στρατηγικές πρόληψης των ατυχημάτων που εφαρμόστηκαν στον 20^ο και 21^ο αιώνα.

Στις παραπάνω δεκαετίες, παράλληλα με τη μείωση της επίπτωσης έχει ελαττωθεί και το ποσοστό των θανάτων που επισυμβαίνουν σε προνοσοκομειακό επίπεδο λόγω κάκωσης του νωτιαίου μυελού. Ενδεικτικά, η προνοσοκομειακή θνητότητα ήταν 23% μεταξύ 1935-1944 και 14% μεταξύ 1975-1981^[9]. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στην πρόοδο που έχει συντελεστεί στον τομέα της επείγουσας ιατρικής και στην ενδονοσοκομειακή αντιμετώπιση των περιστατικών, γνώση που συνεχώς εξελίσσεται ακόμα και οδηγεί σε περαιτέρω μείωση των ανωτέρω ποσοστών στον 21ο αιώνα.

A2. Επιπολασμός

Ο επιπολασμός της κάκωσης του νωτιαίου μυελού ορίζεται ως: “Κάθε άτομο στον πληθυσμό που λόγω κάκωσης πάσχει από βλάβη του νωτιαίου μυελού οποιουδήποτε σταδίου και οποιασδήποτε βαρύτητας σε μια δεδομένη χρονική στιγμή”. Το μέτρο αυτό δεν περιλαμβάνει μόνο τις νέες περιπτώσεις, αλλά κάθε περίπτωση βλάβης του νωτιαίου μυελού λόγω κάκωσης και χρησιμοποιείται κυρίως στην ανάπτυξη μοντέλων που αφορούν τον υπολογισμό δαπανών υγείας για την κατάσταση αυτή, καθώς και την εκτίμηση δεικτών επιβίωσης και ποιότητας ζωής των ασθενών.

Ο διεθνής επιπολασμός της κάκωσης του νωτιαίου μυελού ανέρχεται σε 236-1298 άτομα ανά εκατομμύριο πληθυσμού^[4,10]. Η έντονη διακύμανση οφείλεται σε διαφορές στον ορισμό περίπτωσης στην εκάστοτε εκπονηθείσα μελέτη και σε σημαντική υποκαταγραφή σε χώρες της υποσαχάριας Αφρικής, της Λατινικής Αμερικής και της Ασίας.

Με βάση στοιχεία από τις ΗΠΑ το 1980, ο επιπολασμός της βλάβης του νωτιαίου μυελού μετά από κάκωση ήταν 583 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού, δηλαδή περίπου 0.06%^[2]. Τα νεότερα δεδομένα των ΗΠΑ από το 2019 υπολογίζουν ότι περίπου 291,000 (διακύμανση 249,000 - 383,000) άτομα ζουν με βλάβη του νωτιαίου μυελού λόγω κάκωσης^[8].

A3. Δημογραφικά στοιχεία

A3.1. Ηλικία

Η ηλικιακή κατανομή της βλάβης του νωτιαίου μυελού φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

Table 4. Age Distribution for Acute SCI

Age (yr)	Incidence (%)
Birth–10	10
11–20	20
21–30	25
31–40	15
41–50	10
51–60	10
>60	10
Total	100

Πίνακας 1: Ηλικιακή κατανομή ασθενών με κάκωση νωτιαίου μυελού διεθνώς.

(τροποποιημένος από Sekhon LHSet al, 2001)

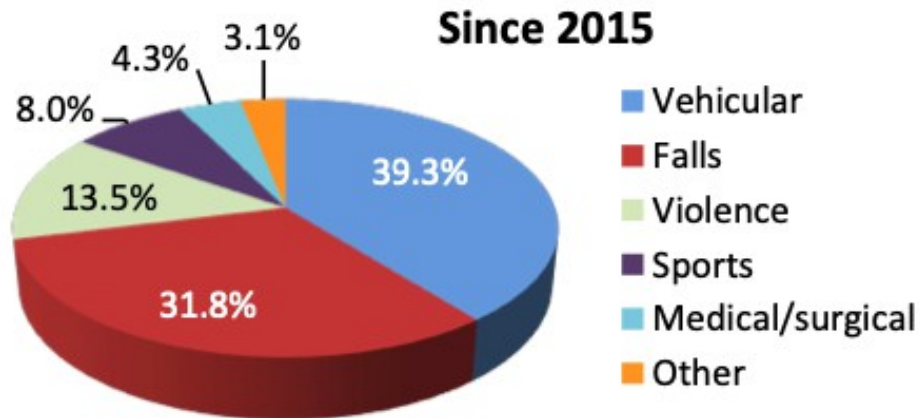
Η συχνότητα αυξάνεται στη 2η έως 4η δεκαετία της ζωής, ενώ έχει υπολογιστεί πως περίπου το 50% των νέων περιπτώσεων οξείας βλάβης του νωτιαίου μυελού συμβαίνουν σε ηλικίες έως 30 ετών.

Τα τελευταία έτη η ηλικιακή κατανομή έχει μετατοπιστεί και η μέση ηλικία έχει αυξηθεί από τα 29 έτη το 1970 στα 43 έτη το 2019^[8]. Αυτό πιθανώς οφείλεται στη μεγαλύτερη βαρύτητα που έχει δοθεί στην πρόληψη των τροχαίων ατυχημάτων στις νεαρές ηλικίες και στη μεγαλύτερη αντιπροσώπευση των ατόμων μέσης και τρίτης ηλικίας στο γενικό πληθυσμό λόγω πληθυσμιακής γήρανσης.

Είναι χαρακτηριστικό ότι με τη δημογραφική μετάβαση που έχει συντελεστεί τον 21ο αιώνα στις αναπτυγμένες χώρες προκύπτει μία δικόρυφη κατανομή των ηλικιακών ομάδων στις οποίες αφορά η οξεία βλάβη του νωτιαίου μυελού μετά από κάκωση. Έτσι, τα δεδομένα του παραπάνω πίνακα τροποποιούνται και παρατηρείται μια δεύτερη αιχμή στις ηλικίες άνω των 60 ετών^[6]. Με βάση προγνωστικά μοντέλα για τον πληθυσμό των αναπτυγμένων χωρών, η δεύτερη αυτή αιχμή αναμένεται να οξυνθεί λόγω γήρανσης του πληθυσμού καθιστώντας τη διαχείριση και την αντιμετώπιση των ασθενών πιο περίπλοκη.

A3.2. Φύλο

Η πλειονότητα των περιπτώσεων οξείας βλάβης του νωτιαίου μυελού μετά από κάκωση αφορά σε άνδρες (περίπου 78% των νέων περιπτώσεων). Επίσης, σε όλες τις ηλικιακές ομάδες οι άνδρες με κάκωση του νωτιαίου μυελού επιδεικνύουν αυξημένα ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας σε σχέση με τις γυναίκες^[2,8].



Εικόνα 2: Αιτιολογία κακώσεων νωτιαίου μυελού (2019)
(τροποποιημένη από NSCISC, Spinal Cord Injury Facts and Figures at a Glance, 2019)

A3.3. Οικογενειακή κατάσταση

Το 45% όσων υφίστανται οξεία κάκωση του νωτιαίου μυελού είναι άγαμοι, ενώ το 37% είναι έγγαμοι^[8]. Τα ποσοστά αυτά συνάδουν με το ηλικιακό προφίλ των περιπτώσεων, καθώς και με τις κοινωνικές τάσεις σε χώρες του αναπτυγμένου κόσμου με βάση τα όσα αναφέρθηκαν παραπάνω.

A3.4. Φυλή / Εθνικότητα

Με βάση δεδομένα από τις ΗΠΑ οι περισσότερες κακώσεις νωτιαίου μυελού αφορούν σε καυκάσιους λευκούς με ποσοστό συγκρίσιμο με το γενικό πληθυσμό. Παρατηρείται μία αυξημένη συχνότητα σε αφροαμερικανούς μη λατινικής καταγωγής σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, γεγονός που οφείλεται πιθανώς σε κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής^[8].

A3.5. Επίπεδο εκπαίδευσης

Με βάση στοιχεία του 2019 στις ΗΠΑ, 1 στους 4 ανθρώπους που υφίστανται οξεία κάκωση του νωτιαίου μυελού κατέχει πτυχίο ανώτατης εκπαίδευσης και 1 στους 2 είναι απόφοιτος

ανώτερης εκπαίδευσης^[8]. Τα ποσοστά αυτά συνάδουν με το νεαρό ηλικιακό προφίλ των περιπτώσεων και με τις κοινωνικές τάσεις σε χώρες του αναπτυγμένου κόσμου με βάση τα όσα αναφέρθηκαν παραπάνω.

A3.6. Επαγγελματική κατάσταση

Τα επιδημιολογικά δεδομένα του 2019 στις ΗΠΑ υποδεικνύουν ότι το 66% των περιστατικών ήταν εργαζόμενοι/-ες, το 8% ήταν φοιτητές/-τριες και το υπόλοιπο ποσοστό αφορούσε σε ανέργους^[8]. Αυτό το εύρημα είναι σημαντικό καθώς παρουσιάζει την απώλεια εργατικού δυναμικού που προκύπτει εξαιτίας των περιστατικών κάκωσης του νωτιαίου μυελού.

A3.7. Έξεις

Η χρήση αλκοόλ προδιαθέτει σε ριψοκίνδυνη συμπεριφορά οδήγησης και σε αυξημένο ποσοστό τροχαίων ατυχημάτων. Δεν προκαλεί επομένως έκπληξη το γεγονός ότι 1 στους 4 νέους με κάκωση νωτιαίου μυελού στις ΗΠΑ ανευρίσκεται να έχει καταναλώσει ποσότητα αλκοόλ. Η χρήση άλλων ψυχοτρόπων ουσιών σχετίζεται επίσης με κάκωση του νωτιαίου μυελού, αν και σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με το αλκοόλ^[8].

A4. Αιτιοπαθογένεια

A4.1. Μηχανισμοί κάκωσης

Τα τροχαία ατυχήματα συνεχίζουν παραδοσιακά να αποτελούν τη βασική αιτία κάκωσης του νωτιαίου μυελού, όπως φαίνεται κι από τα παρακάτω. Ωστόσο, το ποσοστό τους έχει ελαττωθεί την τελευταία εικοσαετία, παραχωρώντας έδαφος στις πτώσεις που είναι η δεύτερη αιτία κάκωσης με ποσοστό 32%. Ακολουθούν σε συχνότητα τα περιστατικά βίας και οι αθλητικές κακώσεις.

Table 1. Etiology of Adult SCI

Cause of Injury	Incidence (%)
Traffic accidents (motor vehicle, bicycle, pedestrian)	40–50
Work	10–25
Sports and recreation	10–25
Falls	20
Violence	10–25

Πίνακας 2: Αιτιολογία κακώσεων νωτιαίου μυελού (2001).

(τροποποιημένος από Sekhon LHSet al, 2001)

Ανάλογα με τη χώρα προέλευσης των δεδομένων τα ανωτέρω ποικίλουν, καθώς στις αναπτυσσόμενες χώρες κυριαρχούν τα περιστατικά βίας και εργασιακών ατυχημάτων, ενώ στον αναπτυγμένο κόσμο αυξάνεται σταθερά το ποσοστό των αθλητικών κακώσεων που γίνονται στο πλαίσιο ψυχαγωγικών δραστηριοτήτων^[11]. Εξαίρεση αποτελούν αναπτυγμένες χώρες όπου η ένοπλη βία κατέχει ένα ικανό ποσοστό, όπως οι ΗΠΑ και η νότια Αφρική, με την τελευταία να κατέχει την πρώτη θέση διεθνώς στα ποσοστά κάκωσης του νωτιαίου μυελού λόγω ένοπλης βίας. Είναι πάντως γεγονός ότι σε παγκόσμια κλίμακα το 50% των κακώσεων νωτιαίου μυελού οφείλεται σε τροχαία ατυχήματα με το ποσοστό αυτών να αυξάνεται σταθερά στις αναπτυσσόμενες χώρες λόγω της μετάβασης σε μηχανοκίνητα οχήματα χωρίς υποδομές οδικών δικτύων και κανόνων οδικής συμπεριφοράς^[12].

Είναι αξιοσημείωτο ότι οι μηχανισμοί κάκωσης εμφανίζουν διαφοροποίηση ανάλογα με την ηλικία. Με βάση στοιχεία των ΗΠΑ, τα τροχαία ατυχήματα και οι αθλητικές κακώσεις προεξάρχουν ως βασικοί μηχανισμοί κάκωσης σε νεαρές ηλικίες. Οι πτώσεις, ιδίως οι πτώσεις από 1m (εξ' ιδίου ύψους), εμφανίζουν σταθερή αύξηση συχνότητας στο πέρασμα των ετών (από 4.7% το 1970 σε 32% το 2019) και απαντούνται κυρίως σε ηλικίες μεγαλύτερες των 60 ετών^[5,8].

Neurological injury Severity	Clinical description
Complete ASIA A	No sensory/motor function below neurological level
Incomplete ASIA B	Sensory (S4-S5) but no motor function below neurological level
Incomplete ASIA C	Less than grade 3 motor function below neurological level
Incomplete ASIA D	Grade 3 or more motor function below neurological level
Incomplete ASIA E	Neurologically intact

Πίνακας 4: Βαθμονόμηση νευρολογικής βλάβης κατά ASIA.

(τροποποιημένος από Bárbara-BatallerE et al, 2018)

A4.2. Επίπεδα βλάβης

Ανεξαρτήτως μηχανισμού κάκωσης, περίπου οι μισές κακώσεις του νωτιαίου μυελού συμβαίνουν στο επίπεδο της αυχενικής μοίρας, με το υπόλοιπο ποσοστό να καταμερίζεται ισόποσα στις υπόλοιπες μοίρες του νωτιαίου μυελού^[2]. Το μικρότερο μέγεθος των

σπονδυλικών σωμάτων της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και οι πιο χαλαρές υποστηρικτικές δομές (σύνδεσμοι, μυϊκό σύστημα) καθιστούν την περιοχή αυτή λιγότερο σταθερή (με μεγαλύτερη κινητικότητα) σε σχέση με τις υπόλοιπες μοίρες της σπονδυλικής στήλης και κατά συνέπεια πιο ευένδοτη σε κακώσεις.

Ο μηχανισμός κάκωσης παίζει επίσης ρόλο στην τοπογραφία της βλάβης στο νωτιαίο μυελό. Αθλητικές δραστηριότητες όπως οι καταδύσεις οδηγούν συχνότερα σε κάκωση της αυχενικής μοίρας, ενώ άλλες δραστηριότητες όπως η πτώση με αλεξίπτωτο προκαλούν συνηθέστερα βλάβη στη θωρακοσφυϊκή μοίρα του νωτιαίου μυελού.

Από πλευράς θνητότητας οι βλάβες στην αυχενική μοίρα κατέχουν την πρώτη θέση, καθώς από το σύνολο όσων υφίστανται κάκωση του νωτιαίου μυελού στην περιοχή αυτή ένα 10% δε φτάνει ποτέ στο νοσοκομείο. Ανάλογα με το επίπεδο της βλάβης, πιο θανατηφόρες είναι οι βλάβες στους A1-A3 σπονδύλους (RR=6.6) και ακολουθούν αυτές στο επίπεδο A4-A5 (RR=2.5) και A6-A8 (RR=1.5)^[2].

Table 2. Level of Injury in Adult SCI

Level of Injury	Incidence (%)
Cervical (C1 to C7–T1)	55
Thoracic (T1–T11)	15
Thoracolumbar (T11–T12 to L1–L2)	15
Lumbosacral (L2–S5)	15

Πίνακας 3: Επίπεδα βλάβης κακώσεων νωτιαίου μυελού.
(τροποποιημένος από Sekhon LHS et al, 2001)

A4.3. Υπολειπόμενη νευρολογική βλάβη

Με βάση τη σταδιοποίηση βλάβης κατά ASIA (παρατίθεται στο παράρτημα), το ποσοστό των ασθενών που υφίστανται πλήρη αισθητική και κινητική έκπτωση μετά από οξεία κάκωση του νωτιαίου μυελού (στάδιο A) ανέρχεται σε 45%^[13]. Τα υπόλοιπα στάδια σχετίζονται με άλλοτε άλλο βαθμού διατήρηση της νευρικής αγωγιμότητας (στάδια B-Δ) και επομένως καλύτερη πιθανότητα αποκατάστασης. Τα αναλυτικά ποσοστά φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

Προ 40 ετών, η συχνότητα των ασθενών με νευρολογική έκπτωση σταδίου A ήταν περίπου 65%. Η μείωση του ποσοστού αυτού κατά 20% οφείλεται στη βελτίωση του

συστήματος διάσωσης και προνοσοκομειακής φροντίδας των ασθενών (π.χ. ακινητοποίηση αυχενικής μοίρας), καθώς και στην καλύτερη ρύθμιση παραμέτρων της νοσηλείας που σχετίζονται με ευνοϊκότερη πρόγνωση (π.χ. αποφυγή υπότασης, γρήγορη κινητοποίηση, αποφυγή υποξίας).

Όσον αφορά το επίπεδο βλάβης του νωτιαίου μυελού επισημαίνεται ότι οι κακώσεις της θωρακικής μοίρας προκαλούν συχνότερα πλήρη νευρολογική έκπτωση (σταδίου Α). Οι πρόσθιες (κοιλιακές) βλάβες του νωτιαίου μυελού σχετίζονται με καλύτερη έκβαση σε σχέση με οπίσθιες (ουραίες) βλάβες του νωτιαίου μυελού. Μολονότι οι βλάβες στην αυχενική μοίρα είναι οι πιο θανατηφόρες, σχετίζονται με καλύτερη νευρολογική εικόνα μετά την αποθεραπεία. Τέλος, όσον αφορά τις ατελείς νευρολογικές βλάβες (στάδια Β-Δ) η τελική λειτουργικότητα εξαρτάται από το μέγεθος της βλάβης κατά τον τραυματισμό (όσο μεγαλύτερη η βλάβη τόσο δυσμενέστερη νευρολογική εικόνα μετά την αποκατάσταση)^[14].

Table 3. Severity of Neurologic Deficit in Adult SCI

Severity of Neurologic Injury	Incidence (%)
Complete ASIA Grade A	45
Incomplete ASIA Grade B	15
Incomplete ASIA Grade C	10
Incomplete ASIA Grade D	30

ASIA = American Spinal Cord Association grading system for severity of neurologic deficit after acute SCI.

Πίνακας 5: Κατανομή συχνότητας νευρολογικής βλάβης κατά ASIA.

(τροποποιημένος από Sekhon LHS et al, 2001)

A4.4. Προδιαθεσικές καταστάσεις

Η αυχενική σπονδύλωση (εκφυλιστικές αλλοιώσεις στην αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης) είναι η πιο συχνή προϋπάρχουσα κατάσταση σε ασθενείς με οξεία βλάβη του νωτιαίου μυελού μετά από κάκωση (περίπου 10% των ασθενών)^[13].

Άλλες προϋπάρχουσες παθολογίες της σπονδυλικής στήλης, όπως το ατλαντοαξονικό υπεξάρθρομα, οι συγγενείς δυσπλασίες, η συριγγομυελία, η μεταστατική νόσος, οι αξονικές σπονδυλαρθρίτιδες και η ρευματοειδής αρθρίτιδα προδιαθέτουν πιο συχνά σε βλάβη του νωτιαίου μυελού και μάλιστα σχετίζονται με αυξημένης βαρύτητας κλινική εικόνα σε σχέση με ασθενείς στους οποίους απουσιάζουν.

A4.5. Πρόγνωση και θνητότητα

Όπως φαίνεται και στον πίνακα που ακολουθεί, η πρόγνωση εξαρτάται κυρίως από το επίπεδο της νευρολογικής βλάβης και από την ηλικία του ασθενούς (η οποία συνεπάγεται συνήθως και διαφορετικό μηχανισμό κάκωσης, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω). Η υπολειπόμενη νευρολογική βλάβη (π.χ. τετραπληγία, παραπληγία, μόνιμη μηχανική υποστήριξη αναπνοής) μετά την κάκωση επηρεάζει σαφώς το προσδόκιμο επιβίωσης. Επίσης, η θνητότητα είναι ιδιαίτερα αυξημένη το πρώτο 24ωρο μετά τη βλάβη, ενώ τα ποσοστά θνητότητας παραμένουν υψηλά έως και το πρώτο έτος μετά την κάκωση.

Age at Injury	Life Expectancy (years) for Post-Injury by Severity of Injury and Age at Injury										
	No SCI	For Persons Who Survive the First 24 Hours					For Persons Surviving at Least 1 Year Post-Injury				
		AIS D—Motor Functional at Any Level	Para	Low Tetra (C5–C8)	High Tetra (C1–C4)	Ventilator Dependent Any Level	AIS D—Motor Functional at Any Level	Para	Low Tetra (C5–C8)	High Tetra (C1–C4)	Ventilator Dependent-Any Level
20	60.6	52.6	45.5	40.1	33.7	11.2	53.0	46.0	40.9	34.9	18.7
40	41.7	35.0	29.6	24.8	20.8	8.8	35.3	30.0	25.5	21.9	13.3
60	24.1	19.3	15.9	13.1	11.1	3.7	19.5	16.4	13.8	12.4	7.9

Πίνακας 6: Προσδόκιμο επιβίωσης ασθενών με κάκωση νωτιαίου μυελού.

(τροποποιημένος από NSCISC, Spinal Cord Injury Facts and Figures at a Glance, 2019)

Οι κυριότερες αιτίες νοσηρότητας μετά από οξεία κάκωση του νωτιαίου μυελού περιλαμβάνουν αναπνευστικές επιπλοκές (π.χ. πνευμονία), καρδιαγγειακή νόσο, σηψαιμία, πνευμονική εμβολή, αυτοκτονία, διαταραχές ουροποιητικού, διαταραχές γαστρεντερικού και τραυματισμούς. Οι αναπνευστικές επιπλοκές είναι η κυριότερη αιτία θανάτου σε αντίθεση με παλαιότερα που την πρώτη θέση κατείχαν οι διαταραχές του ουροποιητικού συστήματος^[15].

Η θνητότητα και η λειτουργικότητα των ασθενών με οξεία κάκωση του νωτιαίου μυελού εξαρτάται επίσης από την ύπαρξη κακώσεων αλλαχού στο σώμα του ασθενούς. Σε ποσοστό 20%-60% οι ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού έχουν τραύμα και σε άλλες περιοχές του σώματος^[16,17]. Το τραύμα κεφαλής-προσώπου συνοδεύει συχνά την κάκωση του νωτιαίου μυελού και σχετίζεται με σαφώς δυσμενέστερη πρόγνωση. Υπολογίζεται ότι 1 στους 10 ασθενείς με τραύμα κεφαλής έχει και οξεία κάκωση του νωτιαίου μυελού (κυρίως στην αυχενική μοίρα) και αντιστρόφως το 25%-50% των ασθενών με οξεία κάκωση του νωτιαίου μυελού έχουν τραύμα κεφαλής^[11]. Οι λόγοι που αυξάνουν τη θνητότητα στην περίπτωση αυτή είναι πολλοί και περιλαμβάνουν δυσκολία εξασφάλισης επαρκούς αεραγωγού από το θεράποντα ιατρό, αναπνευστική ανεπάρκεια

λόγω συνοδού βλάβης στο αναπνευστικό κέντρο, υπόταση ή/και νευρογενή καταπληξία λόγω συνοδού βλάβης στον προμήκη μυελό κλπ. Τέλος, βλάβες του νωτιαίου μυελού στην θωρακοσφυϊκή περιοχή είναι δυνατόν να δυσχεραίνουν ή να καθυστερούν τη διάγνωση μίας ενδοκοιλιακής παθολογίας και έτσι να αυξάνουν τη θνητότητα των ασθενών.

A5. Νοσηλείες

Τα δεδομένα από αναδρομικές μελέτες σε διάφορα κέντρα τραύματος παγκοσμίως δείχνουν ότι 1 στους 40 ασθενείς που εισάγεται σε μεγάλα κέντρα τραύματος πάσχει από οξεία κάκωση του νωτιαίου μυελού^[18].

Μετά την εισαγωγή, ένα ποσοστό της τάξης του 10% πεθαίνει κατά τη διάρκεια της πρώτης νοσηλείας. Επιπλέον, από τους ασθενείς που καταφέρνουν να φθάσουν στο νοσοκομείο και να ολοκληρώσουν την πρώτη νοσηλεία, το 13% θα πεθάνει μέσα στον πρώτο χρόνο από τη νοσηλεία του^[19].

Η πρώτη νοσηλεία των ασθενών με κάκωση του νωτιαίου μυελού ξεκινά με την υποδοχή του/της ασθενούς στο τμήμα επειγόντων και περατώνεται με την ολοκλήρωση του προγράμματος αποκατάστασης. Η διάρκεια της ποικίλει. Δεδομένα από τις ΗΠΑ το 1980 υποδεικνύουν μία μέση νοσηλεία 117-127 ημερών (συμπεριλαμβανομένης της ενδονοσοκομειακής αποκατάστασης)^[20]. Νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι η παραμονή στη μονάδα επείγουσας αντιμετώπισης έχει ελαττωθεί από 24 ημέρες το 1970 σε 11 ημέρες το 2019, ενώ η παραμονή στη μονάδα αποκατάστασης έχει ελαττωθεί από 98 ημέρες το 1970 σε 31 ημέρες το 2019^[8].

Οι επιπλοκές λόγω της πρώτης νοσηλείας και πιθανώς λόγω λοιπών τραυματικών κακώσεων οδηγούν τους ασθενείς σε πολλαπλές και μακρόχρονες νοσηλείες αυξάνοντας ακόμα περισσότερο τη νοσηρότητα και τη συνακόλουθη θνητότητα από δευτερογενή αίτια. Με δεδομένα του 1990 για τις ΗΠΑ το 40% των ασθενών με οξεία τραυματική βλάβη του νωτιαίου μυελού χρειάστηκαν επανεισαγωγή στο πρώτο έτος μετά τη νοσηλεία τους, ενώ το 50% χρειάστηκε μία ή περισσότερες επανεισαγωγές μέσης διάρκειας 12 ημερών^[2]. Στα στοιχεία του 2019 τα ποσοστά αυτά μεταβάλλονται ελάχιστα: 30% των ατόμων χρειάζονται επανεισαγωγή μία ή περισσότερες φορές και η μέση διάρκεια νοσηλείας είναι περίπου 19 ημέρες. Οι κυριότερες νοσολογικές οντότητες που οδηγούν σε επανειλημμένες νοσηλείες είναι οι διαταραχές του ουροποιητικού συστήματος και τα έλκη εκ κατακλίσεως, ακολουθούμενες από διαταραχές αναπνευστικού, διαταραχές γαστρεντερικού, διαταραχές κυκλοφορικού, διαταραχές μυοσκελετικού κλπ^[8].

Τα ανωτέρω καταδεικνύουν ότι παρά την εξέλιξη της ιατρικής γνώσης και των μεθόδων αντιμετώπισης, οι λόγοι που οδηγούν τους ασθενείς σε επανεισαγωγή και η διαχείριση τους κατά τη νοσηλεία ελάχιστα έχουν μεταβληθεί στο πέρασμα των δεκαετιών.

A6. Δαπάνες υγείας

Οι συνολικές δαπάνες υγείας των ασθενών με οξεία κάκωση του νωτιαίου μυελού έχουν πολλαπλές συνιστώσες. Παράγοντες που τις επηρεάζουν αποτελούν το κόστος νοσηλείας για την αρχική και τις επανειλημμένες νοσηλείες, το κόστος για την αποκατάσταση, το ηλικιακό προφίλ των ασθενών, το στάδιο της νευρολογικής έκπτωσης που καταλείπει η κάκωση, το προσδόκιμο επιβίωσης, τα κοινωνικά επιδόματα και οι προνοιακές παροχές, καθώς και οι έμμεσες δαπάνες λόγω απώλειας εργατικών χεριών και παραγωγικότητας.

Με βάση δεδομένα του 1990 για τις ΗΠΑ η μέση δαπάνη για όλα τα παραπάνω ανερχόταν σε 4 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως^[21]. Ανάλογα δεδομένα για τον Καναδά, όπου το επιδημιολογικό προφίλ του πληθυσμού είναι παρόμοιο με αυτό των ΗΠΑ, αποδίδουν μία δαπάνη της τάξης των 120,000 καναδικών δολαρίων (\$83,000) για κάθε ασθενή για τον πρώτο χρόνο μετά την κάκωση^[22].

Τα πιο σύγχρονα οικονομικά μοντέλα για τις ΗΠΑ υπολογίζουν περίπου \$13,000,000 ως συνολικό εφόρου ζωής κόστος υγείας όλων των ασθενών ηλικίας 25 ετών, ενώ το ανάλογο κόστος για ασθενείς ηλικίας 50 ετών υπολογίζεται σε περίπου \$8,000,000^[8].

Severity of Injury	Average Yearly Expenses (in 2018 dollars)		Estimated Lifetime Costs by Age at Injury (discounted at 2%)	
	First Year	Each Subsequent Year	25 years old	50 years old
High Tetraplegia (C1–C4) AIS ABC	\$1,129,302	\$196,107	\$5,010,748	\$2,753,822
Low Tetraplegia (C5–C8) AIS ABC	\$816,019	\$120,303	\$3,661,165	\$2,251,944
Paraplegia AIS ABC	\$550,381	\$72,909	\$2,450,234	\$1,608,015
Motor Functional at Any Level AIS D	\$368,562	\$44,766	\$1,674,012	\$1,181,564

Data Source: Economic Impact of SCI published in the journal *Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation*, Volume 16, Number 4, in 2011. ASIA Impairment Scale (AIS) is used to grade the severity of a person's neurological impairment following spinal cord injury.

Πίνακας 7: Μέσες ετήσιες δαπάνες και υπολογιζόμενο συνολικό κόστος για κακώσεις νωτιαίου μυελού στις ΗΠΑ.

(τροποποιημένος από: Michael DeVivo et al, 2011)

Όπως προκύπτει από τον παραπάνω πίνακα, το υψηλότερο κόστος υγείας των ασθενών με κάκωση του νωτιαίου μυελού αφορά το πρώτο έτος μετά την κάκωση και το ετήσιο κόστος για κάθε ακόλουθο έτος μετά την κάκωση ανέρχεται περίπου στο 80% του αρχικού κόστους. Επίσης, το μέγεθος της υπολειπόμενης νευρολογικής έκπτωσης επηρεάζει σαφώς τις δαπάνες υγείας επιδρώντας τόσο στο προσδόκιμο επιβίωσης όσο και στο κόστος νοσηλείας των ασθενών. Ασθενείς με υψηλού βαθμού νευρολογική έκπτωση κατά ASIA απαιτούν σχεδόν τριπλάσιες δαπάνες υγείας σε σχέση με ασθενείς που έχουν μόνο κινητικές βλάβες. Οι δαπάνες αυτές αφορούν τόσο στο πρώτο έτος μετά την κάκωση όσο

και στα ακόλουθα έτη. Οι υπολογιζόμενες έμμεσες δαπάνες (απώλεια εργατικού δυναμικού και παραγωγικότητας) έχουν υπολογιστεί για το έτος 2018 στις ΗΠΑ σε περίπου \$76,320 ετησίως.

TABLE 5. PERCENT INCREASE IN PROJECTED OUTCOMES OF TRAUMATIC SPINAL CORD INJURY BETWEEN 2012 AND 2032 AT THE CANADIAN LEVEL

<i>Projected outcomes</i>	<i>Percent increase</i>
Admissions to acute	31%
Inhospital death	87%
Admissions to rehabilitation	25%
Total life expectancy	13%
Total life years lost	22%
Total QALYs	13%
Total care costs	54%
Total ROL costs	37%

QALYs, quality-adjusted life years; ROL, rest of life.

Πίνακας 8: Προσδοκώμενες δαπάνες για κάκωση νωτιαίου μυελού το 2032 στον Καναδά.
(τροποποιημένος από Ahn H et al, 2017)

Όσον αφορά τη μελλοντική οικονομική επιβάρυνση των συστημάτων υγείας λόγω κάκωσης νωτιαίου μυελού, μοντέλα πρόβλεψης δαπανών υγείας για ασθενείς στον Καναδά υπολογίζουν ότι το έτος 2032 θα υπάρξει αύξηση του συνολικού κόστους για ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού λαμβάνοντας υπόψη τη γήρανση του πληθυσμού και το διαφορετικό προφίλ των ασθενών (μηχανισμός κάκωσης, συννοσηρότητες κλπ) που τροποποιεί τόσο τη νοσηλεία όσο και την αποκατάσταση αυτών^[22].

Η εν λόγω οικονομική ανάλυση και οι οικονομικές προβλέψεις για την επόμενη δεκαετία δίνουν ένα σαφές μήνυμα στις χώρες του αναπτυσσόμενου κόσμου όσον αφορά τη διαχείριση των ασθενών με κάκωση του νωτιαίου μυελού: ανάγκη για εφαρμογή πολιτικών πρόληψης της κάκωσης εξειδικευμένες ανάλογα με το ηλικιακό προφίλ των ασθενών, συστήματα υγείας που θα δίνουν έμφαση στη διαχείριση ασθενών σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου και ευέλικτα προγράμματα αποκατάστασης προσαρμοσμένα στις ανάγκες των ασθενών.

A7. Επιδημιολογικά δεδομένα για την Ελλάδα

Όσον αφορά τον ελλαδικό χώρο, οι επιδημιολογικές μελέτες που μελετούν το φαινόμενο της κάκωσης του νωτιαίου μυελού είναι ελάχιστες.

Με βάση στοιχεία του 2011 για την περιοχή της κεντρικής και δυτικής Μακεδονίας η ετήσια επίπτωση της κάκωσης του νωτιαίου μυελού ανέρχεται σε 33.6 περιστατικά ανά εκατομμύριο πληθυσμού^[23]. Η αντίστοιχη τιμή σε χώρες της Ευρώπης είναι: 23.5 στην Ισπανία, 19.4 στη Γαλλία, 14.3 στην Ιταλία, 28.5 στη Ρουμανία, 57.8 στην Πορτογαλία και 12.1 στην Ολλανδία^[4].

Λόγω έλλειψης εξειδικευμένων κέντρων τραύματος για κακώσεις του νωτιαίου μυελού στη χώρα μας, η υποδοχή των περιστατικών γίνεται στα τμήματα επειγόντων των κρατικών και ιδιωτικών νοσοκομείων και η νοσηλεία αυτών στις αντίστοιχες ορθοπαιδικές και νευροχειρουργικές κλινικές ή σε κλινικές σπονδυλικής στήλης, όπου αυτές υφίστανται. Συνήθως, η αρχική νοσηλεία διαρκεί 1 μήνα και έπειτα οι ασθενείς μεταφέρονται σε κέντρα αποκατάστασης^[24].

Στην Ελλάδα υπάρχουν συνολικά 5 δημόσια κέντρα αποκατάστασης και επιπλέον το Εθνικό Κέντρο Αποκατάστασης. Όλα εδρεύουν στην Αθήνα και διαθέτουν δύναμη 234 κλινών^[24]. Υπάρχουν και κέντρα αποκατάστασης ιδιωτικών συμφερόντων και το κόστος νοσηλείας σε αυτά καλύπτεται από τον Εθνικό Οργανισμό Παροχής Υπηρεσιών Υγείας (ΕΟΠΥΥ) με βάση τα όσα ορίζονται στο ΦΕΚ 4898/1-11-2018. Οι ασθενείς με βλάβη του νωτιαίου μυελού που χρήζουν αποκατάστασης ανέρχονται σε 6% περίπου όλων των ασθενών που απευθύνονται σε κέντρα αποκατάστασης, ενώ υπολογίζεται ότι ανά πάσα στιγμή κατά μέσο όρο 3 ασθενείς με βλάβη του νωτιαίου μυελού νοσηλεύονται σε κάθε κέντρο αποκατάστασης. Η παραμονή στα κέντρα αποκατάστασης διαρκεί κατά μέσο όρο 7 μήνες^[25].

Δεν υπάρχει μελέτη για την εκτίμηση των δαπανών υγείας για τη νοσηλεία, την αποκατάσταση και τη διαβίωση των ασθενών με κάκωση του νωτιαίου μυελού στην Ελλάδα.

Η πρόσφατη συμμετοχή της χώρας μας στη μελέτη InSCI αναμένεται να συμβάλλει στη δημιουργία επιδημιολογικών στοιχείων που θα διευκολύνουν τη διενέργεια επιδημιολογικών μελετών και την εφαρμογή πολιτικών υγείας^[24].

B. Η υπάρχουσα έρευνα γύρω από τις κακώσεις του νωτιαίου μυελού

Χωρίς αμφιβολία, οι επιστημονικές μελέτες που είναι επικεντρωμένες στην κάκωση του νωτιαίου μυελού είναι πολλές. Μία απλή αναζήτηση του όρου “spinal cord injury” στην πλατφόρμα Medline (PubMed) ανευρίσκει 17,264 άρθρα δημοσιευμένα μόνο την τελευταία 5ετία.

B1. Ζωικά μοντέλα

Οι μελέτες με ζωικά μοντέλα είναι ιδιαίτερα διαδεδομένες στο πεδίο της κάκωσης του νωτιαίου μυελού, καθώς χρησιμοποιούνται για προσομοίωση και παρατήρηση της παθοφυσιολογίας μετά την κάκωση, καθώς και για την παρατήρηση της επίδρασης των υπό δοκιμή φαρμάκων στον τραυματισμένο νωτιαίο μυελό. Είναι χαρακτηριστικό ότι η πλειονότητα της υπάρχουσας γνώσης οφείλεται σε μελέτες που βασίστηκαν σε ζωικά μοντέλα^[26].

Μία συστηματική ανασκόπηση των Sharif-Alhoseini M et al το 2017 συμπεριέλαβε 2209 δημοσιευμένες μελέτες σε ζωικά μοντέλα με κάκωση του νωτιαίου μυελού. Από αυτές το 30.2% αφορούσε στην παρατήρηση των παθοφυσιολογικών μεταβολών στο νωτιαίο μυελό μετά από κάκωση, ενώ το 36.6% αφορούσε στη μελέτη φαρμακευτικών παρεμβάσεων^[27].

Τα συχνότερα ζωικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται στις παραπάνω μελέτες είναι τα τρωκτικά (92%), με συχνότερο τους αρουραίους (72%). Μελέτες αυτού του είδους είναι ευκολότερες στο σχεδιασμό, διότι τα τρωκτικά ως πειραματόζωα είναι ευκολότερο να αναπυχθούν και οικονομικότερο να συντηρηθούν. Μελέτες που χρησιμοποιούν θηλαστικά, ή ακόμα καλύτερα πρωτεύοντα, των οποίων το γονιδίωμα, η ανατομία, η φυσιολογία και η συμπεριφορά προσομοιάζουν στον άνθρωπο, σκοντάφτουν σε ηθικά και οικονομικά εμπόδια^[28]. Οι ποντικοί χρησιμοποιούνται σε περιορισμένο αριθμό μελετών, κυρίως ως knock-out πειραματόζωα με υπολειπόμενη λειτουργία κάποιου παθοφυσιολογικού μηχανισμού.

Οι μελέτες σε ζωικά μοντέλα έχουν αρκετά μειονεκτήματα και η αναγωγή των συμπερασμάτων τους στον άνθρωπο περιορίζεται από διάφορους παράγοντες. Αρχικά, η ανατομία των πειραματόζωων διαφέρει από εκείνη του ανθρώπου. Για παράδειγμα, τα τρωκτικά είναι τετράποδα σε αντίθεση με τον άνθρωπο και οι βλάβες στο νωτιαίο μυελό μεταφράζονται διαφορετικά όσον αφορά την έκπτωση της κινητικότητας που καταλείπουν. Επίσης, ο άξονας υποθάλαμος-κορτιζόλη-επινεφρίδια είναι σε πιο ραχιαία θέση σε σχέση με τον άνθρωπο και πιθανώς επηρεάζεται διαφορετικά στα δύο είδη μολονότι ο μηχανισμός κάκωσης είναι ο ίδιος^[29]. Ένα άλλο μειονέκτημα των μελετών της κάκωσης του νωτιαίου μυελού σε ζωικά μοντέλα είναι ότι οι τελευταίες χρησιμοποιούν συνηθέστερα

πειραματόζωα με κάκωση της θωρακικής μοίρας του νωτιαίου μυελού, ενώ στον άνθρωπο η συχνότερη περιοχή κάκωσης είναι η αυχενική μοίρα. Η κάκωση της αυχενικής μοίρας στα πειραματόζωα επηρεάζει πολύ εύκολα την αναπνευστική οδό και αυξάνει τη θνητότητα. Μόνο το 12% των μελετών σε ζωικά μοντέλα αφορούν την αυχενική μοίρα του νωτιαίου μυελού^[27]. Έτσι, η αναγωγή των αποτελεσμάτων στον άνθρωπο βασίζεται σε παραδοχές και δεν είναι απόλυτα αξιόπιστη.

Παρ' όλο που τα ζωικά μοντέλα δεν είναι η ιδανική επιλογή, το μεγαλύτερο μέρος της υπάρχουσας έρευνας για τις κακώσεις του νωτιαίου μυελού διεξάγεται με τη χρήση πειραματόζωων.

TABLE 1 | Summary of SCI models.

References	Model	Species	Year developed	Mechanism	Pros	Cons
Beattie et al. (54) Constantini et al. (55) Basso et al. (56)	MASCIS	Rodents	Early 1990s	Weight drop (10g), contusion	Most widely used, impact velocity, compression distance, time, and rate are measurable	Bouncing effect causing double impact, inconsistent results
Scheff et al. (57) Stokes (58) Somerson and Stokes (59) Stokes and Somerson (60)	IH Impactor OSU/ESCID*	Rodents Rodents	Early 2000s Late 1990s/ Late 1990s	Controlled contusive impact Controlled rapid contusive impact using an electromagnetic vibrator	No bouncing, Graded injury severity Controlled displacement, reproducible, no bouncing, more similar to clinical SCI impact, precise, low variability	Learning curve Complicated device setup, requires testing components, limited technical assistance
Rivin and Tator (61) Joshi and Fehlings (62)	Clip compression	Rodents	Late 1970s	Modified aneurysm clip compression, compressive and contusive injury	Inexpensive, availability, simplicity, stabilization of spinal cord is not required, can inflict both contusion and compression injuries, different injury severity, clinically relevant Less invasive, no contact	Need for calibration due to the loss of force after repeated use, difficult to reproduce consistent results between different operators, impact parameters not recordable Inconsistency, not validated, unable to produce graded injury severity
Marco et al. (63)	Air-gun impactor	Rats	Early 2010s	Air pressure mediated contusion	Bilateral compression, simple, inexpensive	Lack of accuracy, lack of contusion and compression, impact parameters not recordable
Blight (64) Plemel et al. (65)	Forceps compression	Guinea pig, rodents	Early 1990s	Compressive injury by a calibrated forceps	Easy to perform	Inconsistency, impact parameters not recordable, lacks acute impact
Tarlov and Klinger (66) Bao and Liu (67)	Balloon compression	Dogs, rats, primates, rabbits	Early 1950s	Compressive and contusive injury	Non-invasive, does not require laminectomy, graded injury possible, 100% survival rate Resemblance to clinical scenarios	Inconsistency, not reproducible, not recordable
da Costa et al. (68)	Spinal cord strapping	Rats	Late 2000s	Compressive injury using SC-strapper		Inconsistency and complexity, not validated
Choo et al. (72) Debnay et al. (69) Selbert et al. (70)	Harrington, UBC and LTA distractors	Rats	Early 2000s	Distraction	Resembles the clinical scenarios, no need for complex surgical procedures	Not validated, inconsistent
Choo et al. (72) Fford et al. (71)	Dislocation model	Rats	Early 2000s	Spinal dislocation	Reproducible, consistent, easy to perform, useful for studying regeneration	Not clinically relevant
Kwon et al. (37) Hainburger (72)	Complete transection	A wide variety of small and large animals	1990s	Complete transection	Easier postoperative animal care compared to above, ideal for studying contus and ipsilateral lesions and plasticity	Inconsistency, not precise
Dyer et al. (73) Seltz et al. (74) Inman et al. (75)	Partial transection	Same as above	1990s	Partial transection	Simple, allows for studying demyelination and remyelination	Inconsistency
Hall and Gregson (76) Dubois-Daico et al. (77) Matsumura and Mori (78) Woodruff and Franklin (79)	Chemical models	Rodents	Early 1970s onwards	Reagents such as ethidium bromide, lysolectin, murine hepatitis virus, cuprizone, myelin specific antibodies and complement		

*ESCID, Electromagnetic SCI Device.

Πίνακας 9: Ζωικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται σε μελέτες κάκωσης νωτιαίου μυελού - πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα.

(τροποποιημένο από Alizadeh A et al, 2019)

B2. Διακίνηση επιστημονικών δεδομένων

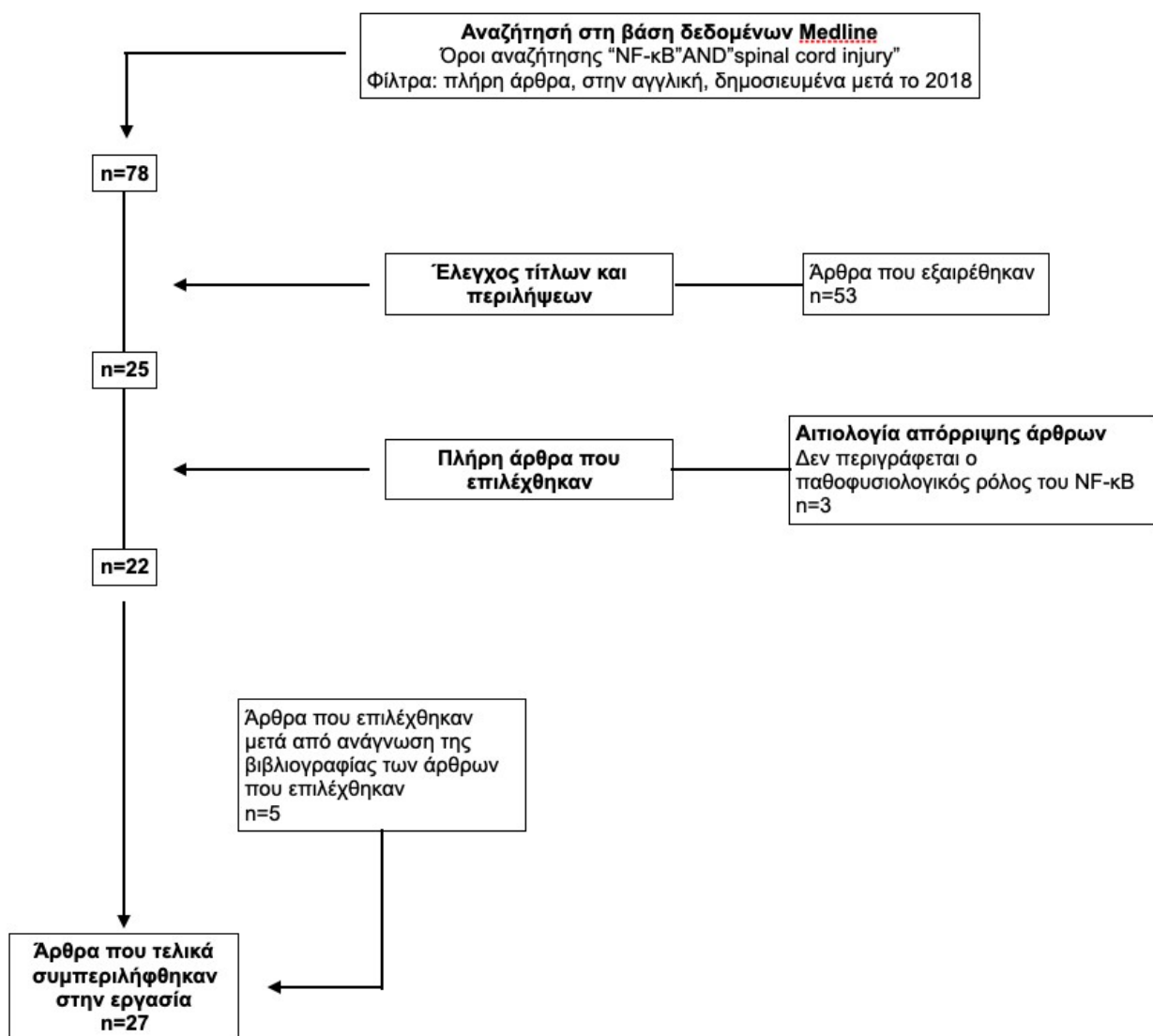
Λόγω του όγκου της πληροφορίας και των πολυάριθμων ερευνητικών πρωτοβουλιών σε διάφορα κέντρα ανά τον κόσμο έχει αναπτυχθεί πρόσφατα η τάση για κοινές “καλές πρακτικές” που διέπουν τη συλλογή και ανταλλαγή δεδομένων. Το 2011 έλαβε χώρα η διεθνής σύνοδος με τίτλο “The Future of Research Communications and e-Scholarship” ή FORCE 11, με στόχο τη δημιουργία διεθνώς αναγνωρισμένων κατευθυντήριων οδηγιών στην ανταλλαγή επιστημονικών δεδομένων. Από την προσπάθεια αυτή προέκυψαν οι αρχές “FAIR Data Principles”, σύμφωνα με τις οποίες τα επιστημονικά δεδομένα πρέπει να είναι εύκολα στην εύρεση (Findable), προσβάσιμα (Accessible), διαλειτουργικά (Interoperable) και εύκολα αναδημοσιεύσιμα (Reusable). Έκτοτε, τα κριτήρια αυτά διέπουν τη δημοσιευμένη επιστημονική γνώση που αφορά στην κάκωση του νωτιαίου μυελού και τα διάφορα κέντρα ανά τον κόσμο συμμορφώνονται στην τήρησή τους^[30].

Παράλληλα, ιδρύματα όπως το International Spinal Cord Society (ISCoS), το American Spinal Cord Injury Association (ASIA) και το National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) είναι πρωτεργάτες στην ανάληψη πρωτοβουλιών σχετικά με τη δημοσίευση και ανταλλαγή της επιστημονικής γνώσης^[31]. Για παράδειγμα, το NINDS χρηματοδότησε το 1990 μία πολυκεντρική μελέτη με τίτλο “Multicenter Animal Spinal Cord Injury Study (MASCIS)”, η οποία έθεσε τα θεμέλια για την τήρηση συγκεκριμένων ερευνητικών προδιαγραφών στην εκπόνηση μελετών με ζωικά μοντέλα όσον αφορά τη μελέτη των κακώσεων του νωτιαίου μυελού^[32]. Επίσης, μεταξύ 2003 και 2013 το NINDS προχώρησε στην ίδρυση κέντρων αριστείας για τη μελέτη κακώσεων του νωτιαίου μυελού στις ΗΠΑ, τα επονομαζόμενα “Facilities of Research Excellence in Spinal Cord Injury (FORE-SCI)”, τα οποία συντηρούν και προσφέρουν στην επιστημονική κοινότητα άρτια εκπαιδευμένο ανθρώπινο δυναμικό όσον αφορά στη μελέτη των κακώσεων του νωτιαίου μυελού^[33]. Από το 2013 έως και σήμερα πολλές πρωτοβουλίες του NINDS έχουν οδηγήσει στη δημιουργία βάσεων δεδομένων που είναι εύκολα διαχειρίσιμες και προσβάσιμες στην επιστημονική κοινότητα, αλλά και στο ευρύ κοινό. Παραδείγματα αποτελούν το ευρετήριο VISION-SCI^[34], η πλατφόρμα αναζήτησης επιστημονικής βιβλιογραφίας MIASCI Online και η πλατφόρμα Regen Base με προκαταρκτικά αποτελέσματα μελετών που αφορούν στην κάκωση του νωτιαίου μυελού^[34,35].

Παρά τις ανωτέρω προσπάθειες, η μελέτη της κάκωσης του νωτιαίου μυελού επιδέχεται περαιτέρω βελτίωση και χρήζει συστηματικότητας. Ενδεικτικά, σε σύγκριση με άλλους τομείς των νευροεπιστημών (π.χ. αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) υπολείπεται σε τυχαίοποιημένες μελέτες που προσφέρουν υψηλής ποιότητας πορίσματα όσον αφορά τη διαχείριση ασθενών με κάκωση του νωτιαίου μυελού^[36]. Επίσης, οι μελέτες σε ζωικά

μοντέλα υπόκεινται σε μεγάλο βαθμό συστηματικό σφάλμα όσον αφορά στην τήρηση των κατευθυντήριων οδηγιών για το σχεδιασμό των in vivo πειραμάτων^[37].

Συνεπώς, η συντονισμένη διακίνηση επιστημονικών δεδομένων υψηλής ποιότητας από σωστά σχεδιασμένες μελέτες που αφορούν στην κάκωση του νωτιαίου μυελού μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα της επιστημονικής γνώσης στο πεδίο αυτό και να οδηγήσει σε καθολική ενσωμάτωση ασφαλών και αποτελεσματικών πρακτικών από το εργαστήριο στην κλινική πράξη.



Πίνακας 10: Διάγραμμα ροής παρούσας εργασίας

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ & ΣΚΟΠΟΙ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μία ανασκόπηση βιβλιογραφίας σχετικά με τα νεότερα δεδομένα στη παθοφυσιολογία της αποκατάστασης των κακώσεων του νωτιαίου μυελού και ειδικότερα όσον αφορά στο ρόλο του μορίου NF-κΒ στην αποκατάσταση της βλάβης. Εκπονήθηκε ως διπλωματική εργασία για το Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών “Αποκατάσταση ασθενών με Βλάβη Νωτιαίου Μυελού. Διαχείριση του πόνου Σπονδυλικής προέλευσης” του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Το Μάρτιο 2020 έγινε αναζήτηση στη βάση δεδομένων Medline (PubMed) με τη χρήση των όρων “spinal cord injury” ΚΑΙ “NF-κΒ” ή “spinal cord injury” ΚΑΙ “NF-κΒ”. Επιλέχθηκαν μόνο όσα άρθρα ήταν γραμμένα στην αγγλική γλώσσα και δημοσιευμένα μετά το 2018. Έγινε περαιτέρω επιλογή των άρθρων, ώστε ο τίτλος τους να περιλαμβάνει και τους δύο όρους αναζήτησης. Αναγνώστηκαν οι περιλήψεις των άρθρων (abstracts) και απορρίφθηκαν όσα άρθρα δεν αναφέρονταν στον παθοφυσιολογικό ρόλο του NF-κΒ στην αποκατάσταση βλάβης μετά από κάκωση του νωτιαίου μυελού. Πραγματοποιήθηκε ανάγνωση του κειμένου των επιλεγθέντων άρθρων και απορρίφθηκαν όσα δεν ανέφεραν στοιχεία για τον παθοφυσιολογικό ρόλο του NF-κΒ στην αποκατάσταση βλάβης μετά από κάκωση του νωτιαίου μυελού. Έγινε επίσης ανάγνωση επιλεγμένων άρθρων από τη βιβλιογραφία όσων άρθρων επιλέχθηκαν με βάση τη διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Τελικά, επιλέχθηκαν 27 άρθρα και η συγγραφή της παρούσας εργασίας βασίστηκε στις πληροφορίες αυτών. Το διάγραμμα ροής της εργασίας φαίνεται παραπάνω.

Ως πρωταρχικός στόχος της παρούσας εργασίας αναγνωρίζεται η συγκέντρωση όσο το δυνατόν πιο πρόσφατων ερευνητικών δεδομένων σχετικά με την παθοφυσιολογία της αποκατάστασης βλάβης μετά από κάκωση του νωτιαίου μυελού, με ιδιαίτερη αναφορά στα μονοπάτια που διαμεσολαβούνται από κυτταροκίνες και ειδικότερα από το μόριο NF-κΒ. Απώτερος σκοπός είναι η μετέπειτα χρήση των δεδομένων αυτών για την ανάπτυξη πρωτογενούς έρευνας σχετικά με την αποκατάσταση των κακώσεων του νωτιαίου μυελού στην Ελλάδα.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Γ. Παθοφυσιολογία αποκατάστασης βλάβης νωτιαίου μυελού

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που διέπουν την αποκατάσταση βλάβης στο νωτιαίου μυελό μετά από κάκωση είναι πολλαπλοί. Αναπτύσσονται σε ένα συνεχές που ξεκινά με την πρωτογενή βλάβη, συνεχίζεται με την επέκταση της βλάβης (τη λεγόμενη “δευτερογενή βλάβη”) και ολοκληρώνεται με τη δημιουργία ουλής. Στον παρακάτω πίνακα γίνεται μία αναφορά των γεγονότων που λαμβάνουν χώρα κατά την επούλωση του νωτιαίου μυελού. Με βάση τη χρονική στιγμή που επισυμβαίνουν οι αλλαγές στο νωτιαίο μυελό μπορούν να ταξινομηθούν σε οξείες (0-48 ώρες), υποξείες (2-14 ημέρες), σε ενδιάμεσες (2 εβδομάδες - 6 μήνες) και σε χρόνιες (>6 μήνες). Το βασικό γεγονός στην οξεία φάση είναι η άμεση κάκωση στα αγγεία και στους νευράξονες του νωτιαίου μυελού (πρωτογενής βλάβη). Έπειτα, με μηχανισμούς δευτερογενούς βλάβης, αναπτύσσεται φλεγμονή, οίδημα και στο σημείο της βλάβης, εισρέουν κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος και της νευρογλοίας, τα οποία βοηθούν στη δημιουργία επουλωτικών πυρήνων. Με το πέρασμα κάποιων μηνών από την κάκωση οι ινώδεις μικροκοιλότητες που αναπτύχθηκαν σε αυτή την ενδιάμεση φάση συντήκονται για να σχηματίσουν την ουλή του νωτιαίου μυελού (χρόνια φάση)^[38].

Γ1. Πρωτογενής βλάβη

Η πρωτογενής βλάβη στο νωτιαίου μυελό ξεκινά με το βίαιο γεγονός της κάκωσης, το οποίο προκαλεί κατάγματα ή μετακινήσεις σπονδύλων, κάκωση μεσοσπονδύλιων δίσκων, διάταση ή ρήξη συνδέσμων. Πέρα από την καθεαυτό μηχανική βλάβη που υφίσταται ο νωτιαίος μυελός μετά την κάκωση, τα θραύσματα που δημιουργούνται (οστικά τεμάχια, τεμάχια από μεσοσπονδυλίου δίσκους) προκαλούν συνεχιζόμενη πίεση στις δομές του νωτιαίου μυελού. Αυτός είναι και ο συνηθέστερος μηχανισμός πρωτογενούς βλάβης και επισυμβαίνει συνήθως σε τροχαία ατυχήματα ή πτώσεις^[39]. Άλλοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν την άμεση κάκωση με παροδική συμπίεση του νωτιαίου μυελού, απόσπασση δύο γειτονικών σπονδύλων με τμηματική διάταση και διατομή νωτιαίου μυελού, καθώς και θλαστικό τραύμα στο νωτιαίο μυελό που μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη διατομή αυτού^[40]. Ο τελευταίος μηχανισμός είναι σπάνιος, αλλά παρατηρείται με αυξημένη συχνότητα σε στρατιωτικούς στο πεδίο της μάχης και αφορά σε περισσότερα μέρη της σπονδυλικής στήλης^[41].

Οι παραπάνω μηχανισμοί προκαλούν άμεση κάκωση σε νευρικές ίνες, διασπούν ενδομυελικά αιμοφόρα αγγεία και καταστρέφουν κυτταρικές μεμβράνες οδηγώντας σε

συστηματικά φαινόμενα (π.χ. αγγειόσπασμος, εμμένουσα υπόταση, νευρογενής καταπληξία) και σε τοπικά φαινόμενα όπως η διαταραχή της ισορροπίας ιόντων στο κυτταρικό μικροπεριβάλλον και η αυξημένη συγκέντρωση νευροδιαβιβαστών^[42]. Με τα γεγονότα αυτά ξεκινά η φάση της δευτερογενούς βλάβης του νωτιαίου μυελού.

Table 6. Primary and Secondary Mechanisms of Acute Spinal Cord Injury

Primary injury mechanisms
Acute compression
Impact
Missile
Distraction
Laceration
Shear
Secondary injury mechanisms
Systemic effects
Heart rate: brief increase, then prolonged bradycardia
Blood pressure: brief hypertension, then prolonged hypotension
Decreased
Peripheral resistance
Decreased cardiac output
Increased catecholamines, then decreased
Hypoxia
Hyperthermia
Injudicious movement of the unstable spine leading to worsening
compression
Local vascular changes
Loss of autoregulation
Systemic hypotension (neurogenic shock)
Hemorrhage (especially gray matter)
Loss of microcirculation
Reduction in blood flow
Vasospasm
Thrombosis
Electrolyte changes
Increased intracellular calcium
Increased intracellular sodium
Increased sodium permeability
Increased intracellular potassium
Biochemical changes
Neurotransmitter accumulation
Catecholamines (<i>e.g.</i> , norepinephrine, dopamine)
Excitotoxic amino acids (<i>e.g.</i> , glutamate)
Arachidonic acid release
Free radical production
Eicosanoid production
Prostaglandins
Lipid peroxidation
Endogenous opioids
Cytokines
Edema
Loss of energy metabolism
Decreased adenosine triphosphate production
Apoptosis
Loss of neurotrophic factor support

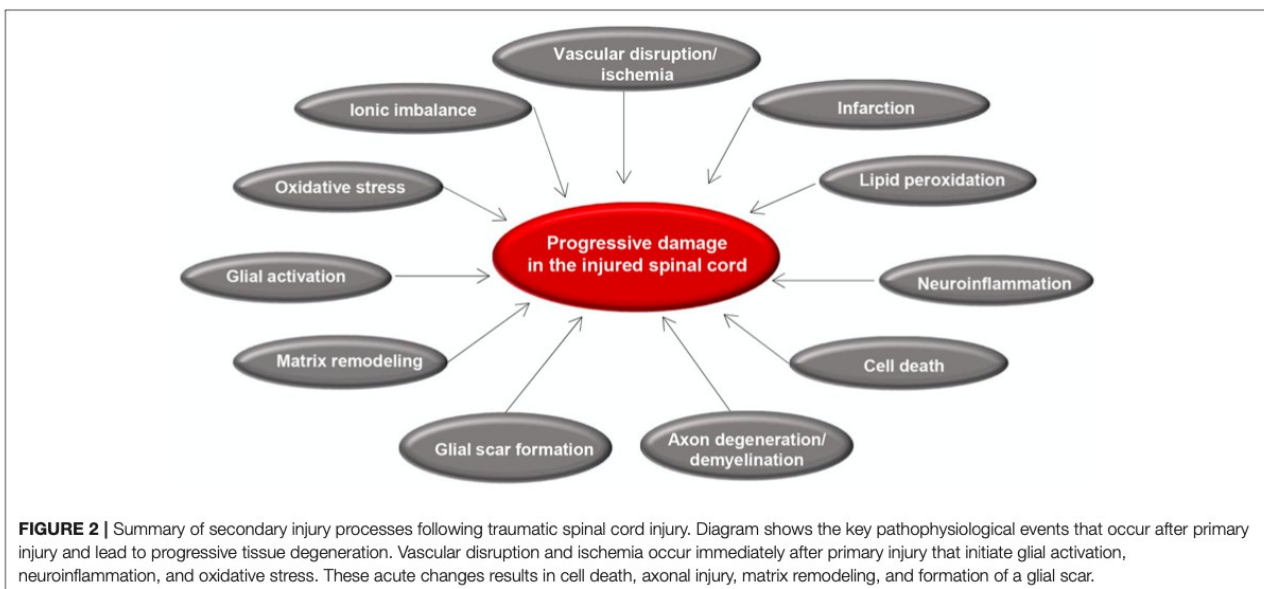
Πίνακας 11: Μηχανισμοί πρωτογενούς και δευτερογενούς βλάβης μετά από κάκωση νωτιαίου μυελού.

(τροποποιημένος από Sekhon LHS et al, 2001)

Γ2. Δευτερογενής βλάβη

Οι δευτερογενείς βλάβες στο νωτιαίο μυελό ξεκινούν λίγα λεπτά μετά την πρωτογενή βλάβη και συνεχίζονται έως και μήνες μέχρι το σχηματισμό ουλής. Η ύπαρξη μηχανισμών που συντηρούν τη βλάβη στο νωτιαίο μυελό και μάλιστα συμβάλλουν στην επέκτασή της διαπιστώθηκε πρώτη φορά το 1911 από τον Allen, ο οποίος μελετούσε την κάκωση του νωτιαίου μυελού σε μοντέλα σκύλων και διαπίστωσε ότι η αφαίρεση του αιματώματος του νωτιαίου μυελού σχετιζόταν με καλύτερη νευρολογική εικόνα των ζώων^[43].

Τα μοριακά και βιολογικά φαινόμενα που εντάσσονται στη δευτερογενή βλάβη περιλαμβάνουν τις διαταραχές αιμάτωσης, τις διαταραχές ιόντων, το οξειδωτικό στρες, τον κυτταρικό θάνατο και περιγράφονται αναλυτικά στα παρακάτω σχήματα.



Εικόνα 3: Μηχανισμοί δευτερογενούς βλάβης νωτιαίου μυελού.

(τροποποιημένη από Alizadeh A et al, 2019)

Γ2.1 Διαταραχές αιμάτωσης

Όπως προαναφέρθηκε, η πρωτογενής βλάβη προκαλεί άμεση κάκωση των ενδομυελικών αγγείων και υποάρδευση του νωτιαίου μυελού. Η υποογκαιμία λόγω εξεσημασμένης αιμορραγίας οδηγεί συχνά σε υποογκαιμικό σοκ, ενώ το νευρογενές σοκ λόγω διαταραχής των νευρικών οδών του αυτόνομου νευρικού συστήματος επιτείνει την ισχαιμία^[44].

Τα μεγάλα αιμοφόρα αγγεία του νωτιαίου μυελού, όπως η πρόσθια σπονδυλική αρτηρία, συνήθως παραμένουν ακέραια, ενώ πλήττεται κυρίως το μικροαγγειακό δίκτυο. Η εξαγγείωση αίματος στους ιστούς προκαλεί αντιδραστικό αγγειόσπασμο στο τοπικό δίκτυο αρτηριολίων και οδηγεί σε μείωση της αιματικής ροής για έως και ένα 24ωρο μετά την κάκωση^[45].

Είναι χαρακτηριστικό ότι οι αιμοδυναμικές μεταβολές αφορούν σε μεγαλύτερο βαθμό στη φαιά ουσία σε σχέση με τη λευκή ουσία του νωτιαίου μυελού^[46]. Αυτό συμβαίνει λόγω πυκνότερου αγγειακού δικτύου και αυξημένης μεταβολικής δραστηριότητας των νευρικών κυττάρων της φαιάς ουσίας. Χαρακτηριστικά, η αιμάτωση της λευκής ουσίας επανέρχεται σε περίπου 15 λεπτά μετά την κάκωση, ενώ η αιμάτωση της φαιάς ουσίας μπορεί να χρειαστεί έως και 24 ώρες για να αποκατασταθεί.

Η καταστροφή του αγγειακού δικτύου προκαλεί εξαγγείωση λευκοκυττάρων και ερυθρών αιμοσφαιρίων με ανάπτυξη συνοδού φλεγμονής. Η ισχαιμία προκαλεί κυτταρικό θάνατο λόγω χαμηλής παροχής οξυγόνου, απώλειας ATP, εκροής νευροδιαβιβαστών και ενδοκυττάρων αμινοξέων, διαταραχών ισορροπίας ιόντων και οξειδωτικού στρες^[47].

Γ2.2 Διαταραχές ιόντων και μεταβολιτών

Λίγα λεπτά μετά την πρωτογενή βλάβη στο νωτιαίο μυελό, η κυτταρική λύση λόγω νέκρωσης και υποξίας/ισχαιμίας οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων του νευροδιαβιβαστή γλουταμινικό οξύ στο μεσοκυττάριο χώρο. Το γλουταμινικό οξύ προσδένεται με τη σειρά του σε υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης των κυττάρων της νευρογλοίας και των νευρικών κυττάρων, με κυριότερο εκπρόσωπο αυτών τον NMDA^[48]. Η πρόσδεση αυτή οδηγεί σε ενδοκυττάρια εισροή ασβεστίου (Ca^{2+}) τόσο σε νευρώνες όσο και σε κύτταρα της νευρογλοίας. Τα αστροκύτταρα λόγω αυξημένου ενδοκυττάρου ασβεστίου απελευθερώνουν ακόμα μεγαλύτερη ποσότητα γλουταμινικού οξέως στον εξωκυττάριο χώρο, ενώ η υπεροξειδωση των λιπιδίων της κυτταρικής τους μεμβράνης προκαλεί ελάττωση της επαναπρόσληψης του νευροδιαβιβαστή^[44]. Έτσι, τα εξωκυττάρια επίπεδα γλουταμινικού οξέως είναι έντονα αυξημένα στ 20-30 λεπτά μετά την κάκωση του νωτιαίου μυελού και επανέρχονται στα βασικά επίπεδα τους σε 1 ώρα μετά την κάκωση^[49]. Τον κομβικό ρόλο ότου γλουταμινικού οξέως και του NMDA υποδοχέα αυτού μετά την κάκωση του μυελού αναδεικνύουν τα ευνοϊκά αποτελέσματα μελετών με αποκλειστές του NMDA (MK-801)^[50].

Η συσσώρευση Ca^{2+} εντός των νευρωνικών κυττάρων λόγω διέγερσης του NMDA οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης αυτού και εντός των κυτταρικών οργανιδίων, κυρίως στα μιτοχόνδρια και στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Η αύξηση του ηλεκτρολύτη εντός των μιτοχονδρίων προκαλεί απόπτωση των νευρώνων, φωσφορυλίωση πρωτεϊνών και οξειδωτικό στρες^[51]. Τα κύτταρα της λευκής ουσίας (αστροκύτταρα, ολιγοδενδοκύτταρα) πλήττονται επίσης από τον παραπάνω μηχανισμό, όπως αναδεικνύει η αυξημένη ενεργοποίηση αποπτωτικών πρωτεϊνών (π.χ. κασπάση 3) και η ελάττωση της πυκνότητας τους λίγες ώρες μετά την κάκωση του νωτιαίου μυελού^[52,53].

Επιπλέον, η έντονη συσσώρευση ασβεστίου εντός των μιτοχονδρίων προκαλεί επίταση της μιτοχονδριακής αναπνοής και υπερκατανάλωση ATP, με συνοδό αναστολή

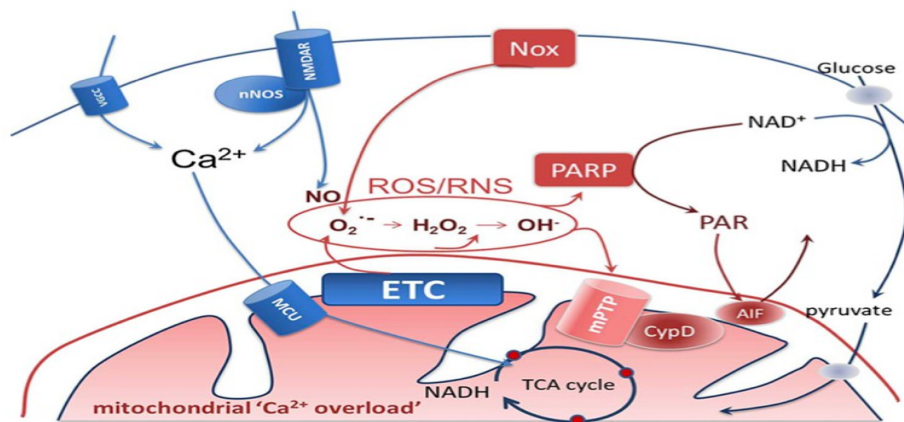


Fig. 3 Scheme of pathways involved in glutamate-induced excitotoxicity. Calcium influx through voltage-gated or NMDAR-gated channels is followed by mitochondrial Ca^{2+} influx through the mitochondrial calcium uniporter (MCU). While the physiological consequence of raised intramitochondrial $[\text{Ca}^{2+}]$ is an increased activity of the three rate limiting enzymes of the TCA cycle, pathological and prolonged Ca^{2+} influx leads to mitochondrial Ca^{2+} overload. NMDAR-mediated Ca^{2+} influx is closely coupled to the generation of NO by nNOS; raised Ca^{2+} may activate the NADPH oxidase (Nox), while

mitochondrial Ca^{2+} overload may also increase generation of superoxide by the electron transport chain (ETC). Nitrosative or oxidative stress arising either from the ETC or from Nox activation may cause overactivation of PARP. PARP consumes NAD^+ to form PAR polymers, causing depletion of NAD^+ , failure of glycolysis and so failure of mitochondrial substrate supply. This culminates in the loss of $\Delta\psi_{\text{mit}}$, ATP depletion and cell death. The PAR polymers generated by PARP may also cause release of AIF which amplifies cell death following its translocation to the nucleus

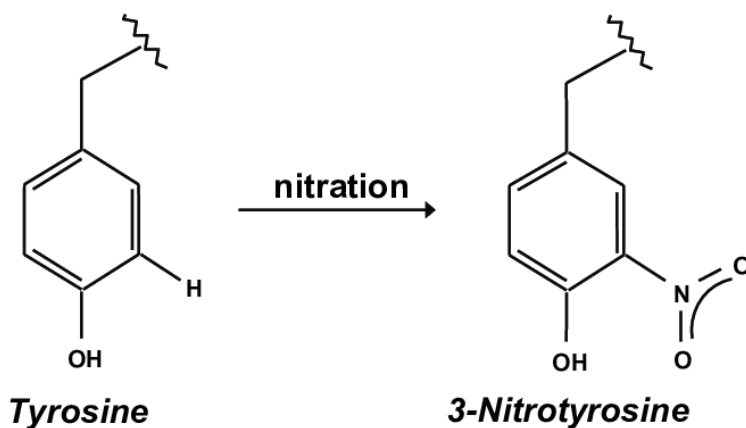
Εικόνα 4: Διαταραχή μιτοχονδριακής δραστηριότητας λόγω απότομης αύξησης ενδοκυττάριου Ca^{2+} μετά από κάκωση του νωτιαίου μυελού.

(τροποποιημένη από Duchen MR et al, 2012)

της αντλίας Na^+/K^+ και ενδοκυτταροπλασματική συσσώρευση νατρίου^[54]. Η υπερπληθώρα ενδοκυττάριου Na^+ προκαλεί αναστολή του αντιμεταφορέα $\text{Na}^+/\text{γλουταμινικού οξέως}$, με αποτέλεσμα την περαιτέρω εξωκυττάρια αύξηση του γλουταμινικού οξέως^[55]. Παράλληλα, αντιστρέφεται η λειτουργία του συνμεταφορέα $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ της κυτταρικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα ακόμα μεγαλύτερη εισροή ασβεστίου εντός των νευρικών κυττάρων^[56]. Η διαταραχή στην πόλωση της κυτταρικής μεμβράνης διανοίγει κανάλια της κυτταρικής μεμβράνης που ευνοούν την εισροή Cl^- και ύδατος, προκαλώντας ενδοκυττάρια οίδημα. Ταυτόχρονα, ο αντιμεταφορέας Na^+/H^+ ενεργοποιείται και προκαλεί ελάττωση του ενδοκυττάριου pH^[57]. Η ενδοκυττάρια οξέωση ευνοεί ακόμα περισσότερο την εισροή ασβεστίου και συντηρεί τη βλάβη. Είναι εμφανές ότι οι μεταβολές στην ισορροπία των ιόντων συντηρούν τη δευτερογενή βλάβη στο νωτιαίο μυελό και σχετίζονται με άμεση κυτταρική λύση των νευρικών κυττάρων. Τα αποτελέσματα μελετών με νευροπροστατευτικά φάρμακα, όπως το Riluzole (αναστολέας διαύλου Na^+) πιστοποιούν το παραπάνω συμπέρασμα^[58].

Γ2.3 Οξειδωτικό στρες

Η συσσώρευση Ca^{2+} ενδομιτοχονδριακά ενεργοποιεί την οξειδάση του NADPH (NOX) και μέσω της μιτοχονδριακής αναπνοής οδηγεί στην παραγωγή H_2O_2 και ελεύθερων ριζών οξυγόνου και αζώτου (ROS, RNS). Οι τελευταίες ενεργοποιούν την κυτταροπλασματική πολυμεράση ADP(PARP), η οποία καταναλώνει NAD^+ . Η έλλειψη NAD^+ οδηγεί σε υπολειπόμενη γλυκόλυση, ανεπάρκεια ATP και απόπτωση μέσω απελευθέρωσης του υποκινητή της απόπτωσης (AIF)^[52]. Παράλληλα, η ενδοκυττάρια οξέωση προκαλεί την απελευθέρωση ιόντων δισθενούς σιδήρου (Fe^{2+}) από τη φερριτίνη και την τρανσφερρίνη. Ο σίδηρος οξειδώνεται στο τρισθενές ιόν του (Fe^{3+}), το οποίο αντιδρά με το H_2O_2 και οδηγεί σε παραγωγή υπεραντιδραστικών ελεύθερων ριζών οξυγόνου και αζώτου (ROS, RNS)^[59].



Εικόνα 5: Επίδραση ενεργών ριζών αζώτου.

(τροποποιημένη από AbelloN, 2020)

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS) που παράγονται από την παραπάνω διαδικασία αντιδρούν με πολυακόρεστα λιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης και παράγουν ενεργά λιπαρά οξέα. Τα τελευταία ξεκινούν μία αλυσιδωτή αντίδραση με γειτονικά πολυακόρεστα λιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης. Τα προϊόντα της διαδικασίας αυτής είναι τα μόρια 4-υδροξυγονενάλη (HNE) και 2-προπενάλη, τα οποία είναι έντονα τοξικά για τα νευρικά κύτταρα και τα κύτταρα της γλοίας^[60]. Άλλες δράσεις των ενεργών λιπαρών οξέων περιλαμβάνουν την αποσταθεροποίηση της κυτταρικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα επίταση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών των κυττάρων και συσσώρευση γλουταμινικού οξέως εξωκυττάρια^[61]. Επίσης, προκαλούν δυσλειτουργία της αντλίας Na^+/K^+ και αυξάνουν περαιτέρω την ενδοκυττάρια συγκέντρωση Na^+ . Παράλληλα, οι ενεργείς ρίζες αζώτου (RNS) αντιδρούν με μόρια γλουταμινικού οξέως και σχηματίζουν την ενεργή ομάδα της 3-νιτροτυροσίνης (3-NT), η οποία μέσω της υποομάδας του υπεροξυνιτρίτη (ONOO^-) προκαλεί αποσταθεροποίηση πρωτεϊνικών μορίων^[62].

Γ2.4 Κυτταρικός θάνατος

Η διαδικασία του κυτταρικού θανάτου έχει διαπιστωθεί μετά από κάκωση του νωτιαίου μυελού. Με βάση τα έως τώρα επιστημονικά δεδομένα έχουν διαπιστωθεί 12 διαφορετικά είδη κυτταρικού θανάτου^[63]. Από αυτά, τα τέσσερα έχουν μελετηθεί εκτενώς στα νευρωνικά κύτταρα και στα κύτταρα της γλοίας μετά από κάκωση του νωτιαίου μυελού και περιλαμβάνουν τη νέκρωση, τη νεκρόπτωση, την απόπτωση και την αυτοφαγία.

Ο μηχανισμός της νέκρωσης ξεκινά από την πρωτογενή βλάβη του νωτιαίου μυελού και συνεχίζεται έως και 2 εβδομάδες μετά (υποξεία φάση). Παράγοντες που ευνοούν τη νέκρωση κυττάρων περιλαμβάνουν τη συγκέντρωση στο κυτταρικό μικροπεριβάλλον τοξικών προϊόντων αίματος λόγω κάκωσης αγγείων, συγκέντρωση γλουταμινικού οξέως, διαταραχές στην ισορροπία των ιόντων, εξάντληση αποθεμάτων ATP, ύπαρξη τοξικών ελεύθερων ριζών οξυγόνου και αζώτου και απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που εισρέουν στο σημείο της βλάβης^[64,65]. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο τα νεκρωτικά κύτταρα εμφανίζουν ρικνούς και πυκνωτικούς πυρήνες, διογκωμένα και κατεστραμμένα μιτοχόνδρια και μη ακέραια

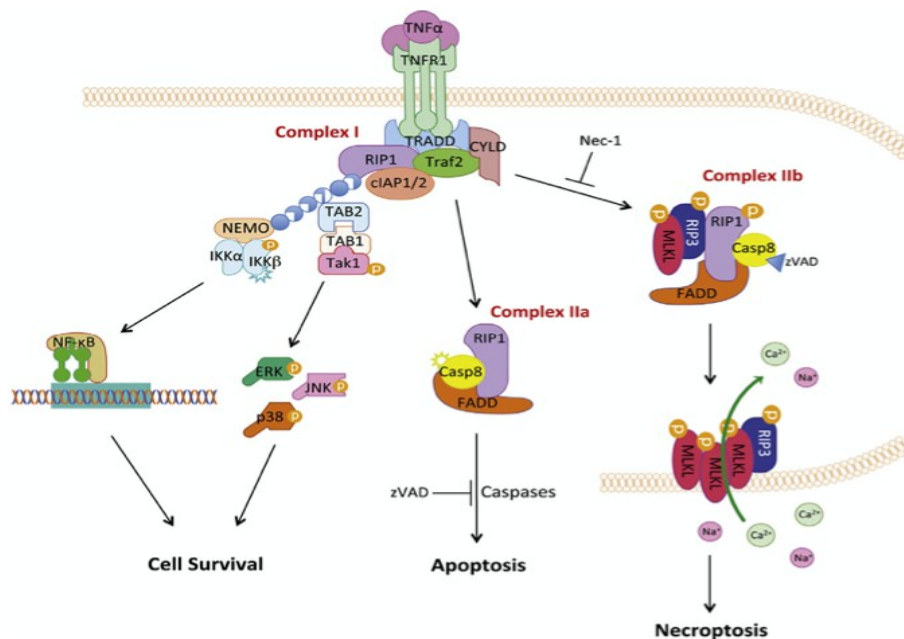


Fig. 1. TNFR1-mediated cell death pathways of cell survival, apoptosis, and necroptosis. Association of TNFR1 with TNF α trimer leads to the formation of complex I consisting of TRADD, TRAF2, RIP1, and cIAP1 at the cytoplasmic membrane. K63-linked polyubiquitination of RIP1 by cIAP1, leads to the recruitment of IKK complex and TAK1, activating the NF- κ B and MAPK survival pathways. In the absence of cIAP1 or cFLIP, RIP1, FADD and caspase-8 form cytosolic complex IIa to activate the caspase cascade and induce apoptosis. Under conditions where caspase-8 activity is inhibited, RIP1 interacts with RIP3 and MLKL to form complex IIb which is involved in mediating necroptosis. The kinase activity of RIP1 is essential to complex IIb and RIP1 kinase inhibitor Nec-1 prevents necroptosis. RIP3 and MLKL are phosphorylated in complex IIb and translocate to the plasma membrane, where the complex mediates membrane permeabilization.

Εικόνα 6: Μηχανισμοί απόπτωσης και νεκρόπτωσης διαμεσολαβούμενοι από τον TNF- α .

(τροποποιημένη από Wen Zhou et al, 2014)

κυτταροπλασματική μεμβράνη που περιβάλλεται από αποφύσεις αστροκυττάρων^[65]. Η νέκρωση είναι ένας στιγμιαίος μηχανισμός μη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου που δεν απαιτεί την κατανάλωση ενέργειας^[66].

Η προγραμματισμένη νέκρωση, ονομαζόμενη και “νεκρόπτωση”, έχει περιγραφεί πρόσφατα ως μία αυστηρά ρυθμιζόμενη διαδικασία κυτταρικού θανάτου ανεξάρτητη από τις κασπάσες με μορφολογικά χαρακτηριστικά όμοια με αυτά της νέκρωσης. Η νεκρόπτωση ξεκινά με την πρόσδεση του μορίου TNF στον μεμβρανικό υποδοχέα του (TNFR1) και συνεχίζει με την ενεργοποίηση των κινασών RIPK1 και RIPK3^[67,68].

Ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος που ξεκινά στο νωτιαίο μυελό λίγες ώρες μετά την πρωτογενή βλάβη ονομάζεται “απόπτωση”. Ορισμένα κύτταρα που επιβιώνουν από την πρωτογενή βλάβη υφίστανται απόπτωση εμφανίζοντας έντονη μείωση του μεγέθους τους και τελικά φαγοκυτταρώνονται, χωρίς να προκληθεί φλεγμονή. Τυπικά η απόπτωση αφορά κύτταρα της λευκής ουσίας (κυρίως ολιγοδενδροκύτταρα), τα οποία βρίσκονται σε απόσταση από την περιοχή της πρωτογενούς βλάβης. Σε ζωικά μοντέλα η απόπτωση των κυττάρων του νωτιαίου μυελού άρχεται σε περίπου 4 ώρες μετά την κάκωση, φτάνει σε αιχμή στις 7 ημέρες και συνεχίζεται σε χαμηλό ρυθμό έως και εβδομάδες μετά την κάκωση^[65,69]. Η έναρξη της απόπτωσης διαμεσολαβείται τόσο από εξωκυττάρια όσο και από ενδοκυττάρια ερεθίσματα. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων FAS και TNFR1 της κυτταρικής μεμβράνης οδηγεί στην τελική ενεργοποίηση του μορίου κασπάση 8. Το ενδοκυττάριο μονοπάτι σχετίζεται με την απελευθέρωση του κυτοχρώματος C από τα μιτοχόνδρια και την ενεργοποίηση της κασπάσης 9. Επίσης, η υπερσυσσώρευση ενδοκυττάριας Ca^{2+} με μηχανισμούς περιγράφονται παραπάνω ενεργοποιεί κασπάσες και καλπαΐνες, ένζυμα που σχετίζονται με ενεργοποίηση πρωτεϊνών εντός του κυττάρου, όπως παραδείγματος χάριν των προκασπασών σε κασπάσες^[70,71].

Το τελευταίο είδος κυτταρικού θανάτου που εμπλέκεται στη δευτερογενή βλάβη του νωτιαίου μυελού μετά από κάκωση είναι η αυτοφαγία. Φυσιολογικά, η αυτοφαγία επισυμβαίνει σε κυτταρικό επίπεδο με στόχο την απομάκρυνση πρωτεϊνών και υποκυττάρια οργανιδίων που είναι κατεστραμμένα, άχρηστα ή βλαβερά για το κύτταρο. Η αυτοφαγία ξεκινά με τη δημιουργία ενός αυτοφαγοσώματος γύρω από τα υπό απομάκρυνση μόρια, το οποίο ακολούθως συντήκεται με λυσοσώματα του κυττάρου ξεκινώντας τη διαδικασία ανακύκλωσης^[72]. Η αυτοφαγία φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο για το κύτταρο και η αναστολή της σχετίζεται με αυξημένη απόπτωση νευρικών κυττάρων και με νευροεκφυλιστικές νόσους, όπως η νόσος Alzheimer και η νόσος του Parkinson^[73,74]. Επιπλέον, η ενίσχυση της αυτοφαγίας βοηθά στην ανάπτυξη των νευραξόνων και στην αποκατάσταση της βλάβης μετά από κάκωση του νωτιαίου μυελού,

γεγονός που ενισχύει περισσότερο το ρόλο της ως προστατευτικής διαδικασίας για τα νευρικά κύτταρα^[75].

Γ2.5 Φλεγμονή

Η φλεγμονώδης διαδικασία που ακολουθεί την πρωτογενή βλάβη στο νωτιαίο μυελό περιλαμβάνει κύτταρα της νευρογλοίας και του ανοσολογικού συστήματος που σπεύδουν στο σημείο της βλάβης προκειμένου να ξεκινήσει η επούλωση αυτής. Οι κυτταρικοί πληθυσμοί που έχουν αναγνωριστεί μέχρι στιγμής είναι τα πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα, τα αστροκύτταρα, τα κύτταρα της μικρογλοίας, τα μακροφάγα της συστηματικής κυκλοφορίας και τα Β- και Τ-λεμφοκύτταρα^[76].

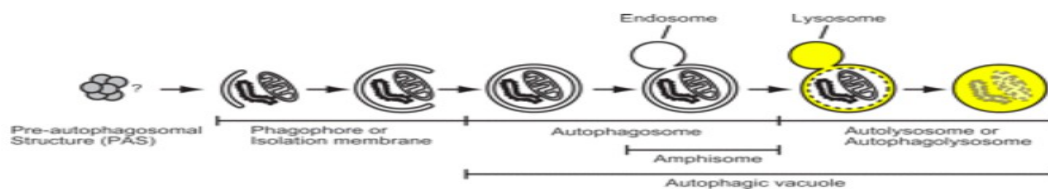


Figure 1.

The process of macroautophagy in mammalian cells. A portion of cytoplasm, including organelles, is enclosed by a phagophore or isolation membrane to form an autophagosome. The outer membrane of the autophagosome subsequently fuses with the endosome and then the lysosome, and the internal material is degraded. In yeast, autophagosomes are generated from the PAS, which has not yet been identified in mammalian cells. The nomenclature for various autophagic structures is indicated.

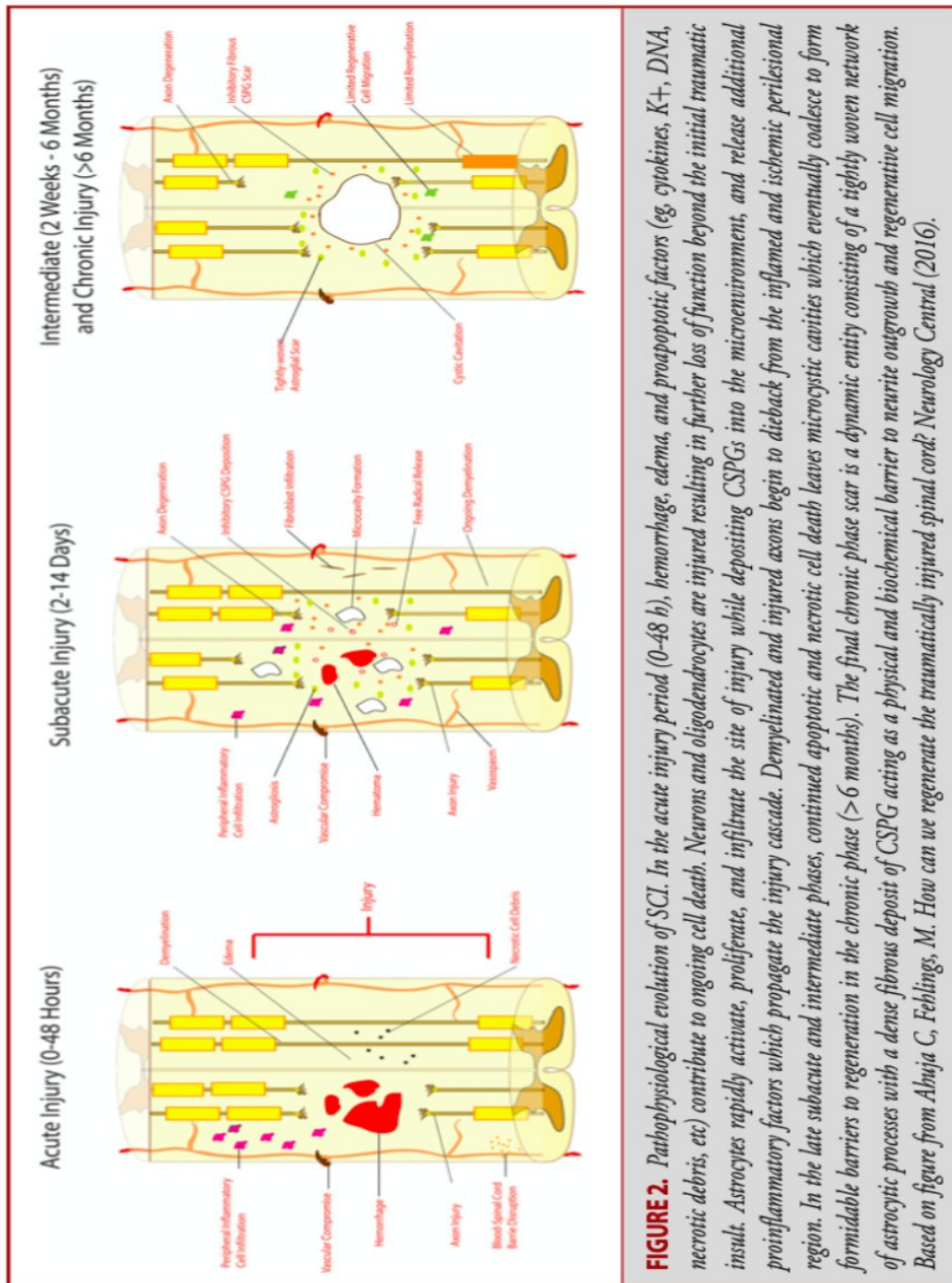
Εικόνα 7: Μηχανισμός αυτοφαγίας.

(τροποποιημένη από Mizushima N et al, 2007)

Η φλεγμονή στο νωτιαίο μυελό άρχεται σε λίγες ώρες μετά την πρωτογενή βλάβη, περνά σε μία υποξεία φάση που διαρκεί έως τη διαμόρφωση ουλής στο νωτιαίο μυελό και καταλήγει σε μία χρόνια φάση που μπορεί να διαρκέσει και εφόρου ζωής^[77]. Οι φάσεις της φλεγμονής περιλαμβάνουν συγκεκριμένους κυτταρικούς πληθυσμούς:

- Οξεία φάση (0-48 ώρες): επιστράτευση επιχώριων κυττάρων της μικρογλοίας και αστροκυττάρων, διαπύηση πολυμορφοπύρρητων ουδετερόφιλων στο σημείο της βλάβης λόγω διαταραχής αγγειακού τοιχώματος.
- Υποξεία φάση (2 ημέρες-6 μήνες): προσέλευση μακροφάγων της συστηματικής κυκλοφορίας, Β- και Τ-λεμφοκυττάρων.
- Χρόνια φάση (>6 μήνες): μακροφάγα εντός της ουλής του νωτιαίου μυελού.

Τα γεγονότα που απαρτίζουν την κάθε φάση απεικονίζονται στην επόμενη σελίδα.



Εικόνα 8: Κατανομή γεγονότων δευτερογενούς βλάβης νωτιαίου μυελού με βάση το χρόνο.

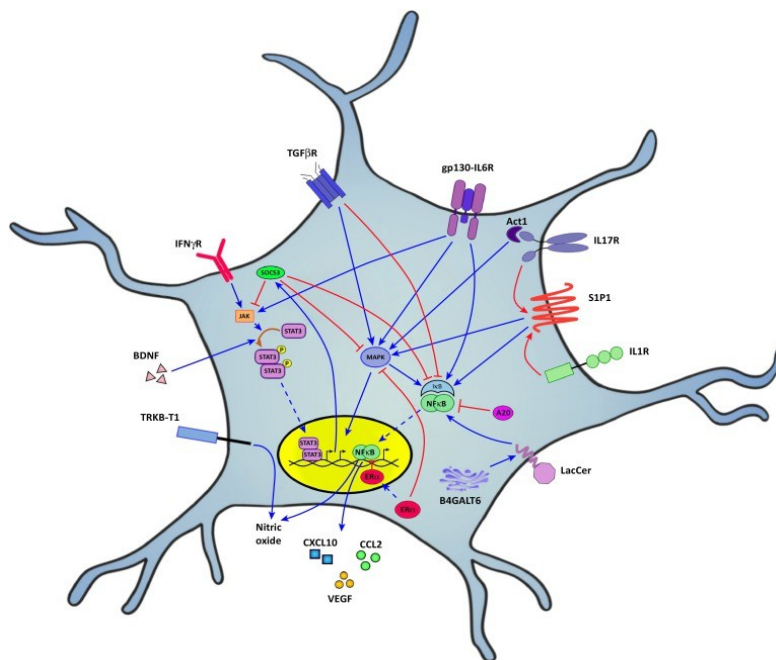
(τροποποιημένη από Christopher S. Ahuja et al, 2017)

Γ2.5.1 Αστροκύτταρα

Τα αστροκύτταρα δε θεωρούνται κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος per se, αλλά βρίσκονται σε στρατηγική θέση εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος επιτελώντας

κομβικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης. Συντελούν στην ακεραιότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, παρέχουν δομικά μόρια και θρεπτικά συστατικά στα νευρικά κύτταρα, απομακρύνουν περίσσεια δυνητικά τοξικών νευροδιαβιβαστών (π.χ. γλουταμινικό οξύ) από τις συνάψεις και διατηρούν την πόλωση των κυτταρικών μεμβρανών μέσω της ισορροπίας ιόντων^[78].

Μετά την πρωτογενή βλάβη στο νωτιαίο μυελό, τα επιχώρια αστροκύτταρα παράγουν ένα καταρράκτη κυτταροκινών και χυμοκινών που συντελούν στην προσέλκυση ουδετερόφιλων και μακροφάγων από τη συστηματική κυκλοφορία. Αποτελέσματα μελετών σε ζωικά μοντέλα συνηγορούν στην ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF-κB μέσω του μονοπατιού IL1R1-Myd88. Ο NF-κB αυξάνει την έκφραση των γονιδίων που παράγουν ICAM και VCAM, τα οποία διευκολύνουν την προσκόλληση και διαπύση πολυμορφοπύρηνων ουδετερόφιλων κυττάρων διαμέσου του αγγειακού τοιχώματος. Επίσης, τα αστροκύτταρα παράγουν χημειοτακτικές ουσίες όπως MCP-1, CCL2, CXCL1 και CXCL2, τα οποία προσελκύουν μακροφάγα από τη συστηματική κυκλοφορία στο σημείο της βλάβης. Η ενεργοποίηση των αστροκυττάρων ακολουθείται από μία αιχμή στα επίπεδα της προφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-1β και άλλων προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF-α, IL-12, IFN-γ, TGF-β, IL-10 κλπ) που συντελούν στη διαφοροποίηση των μακροφάγων στους δραστικούς φαινότυπους M1 και M2^[79,80].



Trends in Immunology

Εικόνα 9: Ο ρόλος των αστροκυττάρων στη φλεγμονή.

(τροποποιημένη από ColomboE et al, 2019)

Πέραν της επαγωγής της φλεγμονής, τα αστροκύτταρα αναλαμβάνουν και ανοσορρυθμιστικό ρόλο καταστέλλοντας τις φλεγμονώδεις διεργασίες. Σε μοντέλα

τρωκτικών η παραγωγή IL-6 από τα αστροκύτταρα ενεργοποιεί το μονοπάτι SHP2/Ras/Erk και περιορίζει τη φλεγμονή^[81]. Επίσης, η παραγωγή TGF-β από τα αστροκύτταρα ελαττώνει την έκφραση του μορίου NF-κB και την επακόλουθη ενίσχυση της προσκόλλησης ουδετεροφίλων^[82]. Μέσω της φωσφορυλίωσης του μορίου STAT3 από τα αστροκύτταρα σε μοντέλα τρωκτικών καταστέλλεται η φλεγμονή και ευοδώνεται ο περιορισμός της νευρικής βλάβης με τη δημιουργία ουλής^[83].

Τέλος, τα αστροκύτταρα φέρουν μεμβρανικούς υποδοχείς απόκρισης σε κυτταροκίνες μέσω των οποίων επικοινωνούν με τα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος και ρυθμίζουν ανάλογα το ρόλο τους στη διαδικασία της φλεγμονής. Για παράδειγμα, η IL-17 που παράγεται από τα T-λεμφοκύτταρα, προσδεδεμένη στον υποδοχέα IL-17R στην επιφάνεια των αστροκυττάρων, προκαλεί ενεργοποίηση του NF-κB και ευόδωση της φλεγμονής στο νωτιαίο μυελό^[84].

Γ2.5.2 Ουδετερόφιλα

Τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα αποτελούν το μεγαλύτερο πληθυσμό κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος κατά την οξεία φάση της φλεγμονής. Ο αριθμός τους αυξάνεται λίγες ώρες μετά την πρωτογενή βλάβη και κορυφώνεται στις 24 ώρες, ενώ κατά την υποξεία και χρόνια φάση της φλεγμονής στο νωτιαίο μυελό τα κύτταρα αυτά είναι δυσεύρετα^[85].

Ο παθοφυσιολογικός ρόλος των πολυμορφοπύρρηνων περιλαμβάνει διεργασίες φαγοκυττάρωσης κυτταρικών και αγγειακών υπολειμμάτων, έκκριση πρωτεασών και ελεύθερων ριζών που συντελούν στην διαπερατότητα των κυτταρικών μεμβρανών, ενεργοποίηση των αστροκυττάρων και των κυττάρων της μικρογλοίας και παραγωγή χυμοκινών. Μεταξύ των μορίων αυτών περιλαμβάνονται ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1, ο παράγοντας αύξησης των ινοβλαστών (FGFs) και ο παράγοντας αύξησης των ενδοθηλιακών κυττάρων (VEGF)^[86].

Με βάση πειράματα σε τρωκτικά, προκύπτει το συμπέρασμα ότι τα ουδετερόφιλα ενέχουν προστατευτικό ρόλο για τα κύτταρα στην αρχική φάση της φλεγμονής. Σε ποντικούς που έλαβαν μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του μορίου LyG6/Gr1+ των ουδετεροφίλων με επακόλουθη καταστολή τους ενισχύθηκε η πρόοδος της νευρολογικής βλάβης^[87].

Γ2.5.3 Μακροφάγα

Τα φαγοκύτταρα της φλεγμονής στο νωτιαίο μυελό προέρχονται από δύο κύριες πηγές: 1) την περιαγγειακή μικρογλοία στις μήνιγγες και στον υπαραχνοειδή χώρο και 2) τα μονοκύτταρα της συστηματικής κυκλοφορίας.

Ο πληθυσμός των φαγοκυττάρων αυξάνεται σε 2-3 ημέρες μετά την κάκωση και φτάνει σε αιχμή στις 7-10 ημέρες μετά τη βλάβη, ενώ παραμένουν ολιγάριθμα στην υποξεία και στη χρόνια φάση της φλεγμονής^[88].

Μετά τη διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού τα μονοκύτταρα της συστηματικής κυκλοφορίας φτάνουν στο κέντρο της βλάβης. Στην περιφέρεια της βλάβης εντοπίζονται κυρίως τα κύτταρα της μικρογλοίας. Μετά την ενεργοποίησή τους από τα αστροκύτταρα και τα πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα, τόσο τα κύτταρα της μικρογλοίας όσο και τα μονοκύτταρα μετατρέπονται σε μακροφάγα ιστολογικά και μορφολογικά πανομοιότυπα μεταξύ τους^[89].

	M1 (classical)	M2 (alternatively-activated)		
		M2a	M2b	M2c
Subtype	M1	M2a	M2b	M2c
Stimuli	INF γ +LPS/TNF- α	IL-4 or IL-13	TLRs+immune complexes	IL-10
Common features/defining markers	\uparrow ROS, \uparrow IL-12, \downarrow IL10 IL-1B, TNF- α , IL-6, CD16, CD32, CCL2, CD86, MARCO, iNOS	\downarrow ROS Arg-1, Ym1, CD206, Fizz-1, TREM2, IGF-1, IL1RN	\downarrow ROS, \uparrow IL-10, \downarrow IL-12 IL-6, VEGF, IGF-1, CD86, TNF- α , CD64	\downarrow ROS TGF-B, CD206, CD163, SLAM, Sphk-1, THBS1, HMOX-1
Signaling factors	NF κ -B, STAT1, IRF5, AP-1	STAT6 KFL2, IRF4, PPARs		STAT3
Functions in normal healing	Pro-inflammatory Boost inflammation, debris removal, sterilization, apoptotic cell removal	Wound healing Anti-inflammatory, cell proliferation, cell migration, growth factors, apoptotic cell removal	Immunoregulatory Cell maturation, tissue stabilization, angiogenesis, ECM synthesis	Immunosuppressive inflammatory resolution, tissue repair, ECM synthesis, growth factors
Additional functions in CNS injury	Causes axon dieback	Remyelination, axon regeneration/reduces dieback	Axon regeneration/ reduces dieback???	Remyelination???

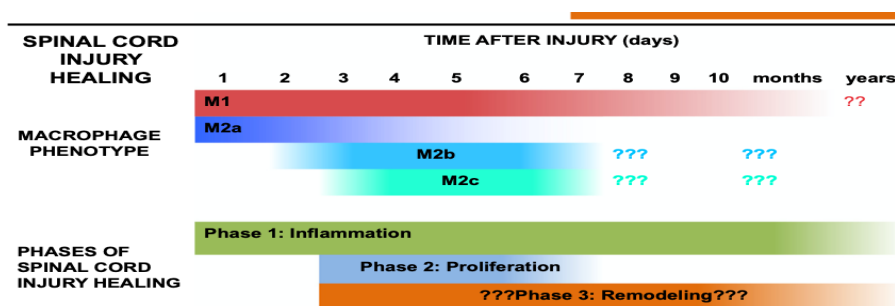


Fig. 1 – Discrete phases of phenotypically and functionally distinct macrophage subsets exist after normal wound healing and are dysregulated after SCI. (A) The phases of normal wound healing are orchestrated through sequential activation of M1 through M2c macrophages. A different pattern of macrophage activation and wound healing occurs after SCI compared to skin and muscle injury. Potentially reparative and immunosuppressive M2b and M2c macrophages (defined in Table 1) decrease over time while pathological M1 macrophages remain elevated. Changes in macrophage phenotypes over time were estimated from reviews and primary research papers referenced in the text and from quantitative-rtPCR of mouse spinal cord homogenates analyzed at 3 and 7 days after contusion SCI (data not shown).

Εικόνα 10: Πληθυσμοί μακροφάγων στη φλεγμονή του νωτιαίου μυελού
(τροποποιημένη από John C. Genselet et al, 2015)

Ως προς τον παθοφυσιολογικό τους ρόλο, τα μακροφάγα βοηθούν στην αποκατάσταση βλάβης του νωτιαίου μυελού μέσω διαδικασιών φαγοκυττάρωσης και απομάκρυνσης κυτταρικών υπολειμμάτων και μυελίνης από τους κατεστραμμένους νευράξονες^[90]. Επίσης, παράγουν αυξητικούς παράγοντες που βοηθούν στην ανοικοδόμηση του νευρικού ιστού μετά τη βλάβη, όπως παράγοντας ανάπτυξης νεύρων (NGF), νευροτροφίνη-3 (NT-3) και θρομβοσπονδίνη^[91,92].

Τα μακροφάγα εκφράζουν δύο διακριτούς φαινοτύπους, τον M1 και M2, οι οποίοι ευοδώνουν και καταστέλλουν τη φλεγμονή αντίστοιχα^[93]. Τα βασικά χαρακτηριστικά και ο ρόλος τους αναλύονται παρακάτω:

- Η διαφοροποίηση στον M1 φαινότυπο διεγείρεται από την έκθεση σε IFN- γ , σε TNF- α και σχετίζεται με αυξημένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση σιδήρου^[94]. Μετά την ενεργοποίησή τους, τα M1 μακροφάγα εκφράζουν μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας μέσω των οποίων παρουσιάζουν αντιγόνα στα T-λεμφοκύτταρα^[95]. Παράλληλα, αναστέλλουν την αναδόμηση των νευραξόνων μέσω της αυξημένης έκφρασης πρωτεογλυκανών (Chondroitin sulfate proteoglycans - CSPGs) της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και του μορίου RGMA (Repulsive Guidance Molecule A)^[96,97]. Τέλος, τα M1 μακροφάγα επιδεικνύουν πολύ περιορισμένο δυναμικό φαγοκυττάρωσης, η οποία έχει αποδειχθεί ουσιώδης για την επισκευή των νευραξόνων μετά την κάκωση του νωτιαίου μυελού^[98].
- Ο φαινότυπος M2 έχει ως βασικό ρόλο την ανοικοδόμηση του νευρικού ιστού. Η διαφοροποίηση των μονοκυττάρων και των κυττάρων της μικρογλοίας σε M2 μακροφάγα ευοδώνεται από κυτταροκίνες των αστροκυττάρων, όπως η IL-4 και η IL-13. Τα M2 μακροφάγα παράγουν ανοσορρυθμιστικές κυτταροκίνες, όπως η IL-10, ο TGF- β και η αργινάση-1 και καταστέλλουν το μονοπάτι του NF- κ B βοηθώντας στην αναγέννηση των νευραξόνων και στην αποκατάσταση βλάβης^[99]. Επίσης, τα M2 μακροφάγα εμφανίζουν μεγαλύτερη δραστηριότητα φαγοκυττάρωσης σε σχέση με τα M1 μακροφάγα και βοηθούν στη διαφοροποίηση πρόδρομων νευρικών κυττάρων σε ολιγοδενδροκύτταρα^[98]. Ωστόσο, η παρατεταμένη ενεργοποίηση των M2 φαγοκυττάρων ενισχύει τη δημιουργία ενδομυελικής ουλής μέσω της απελευθέρωσης παραγόντων όπως ο TGF- β , PDGF, VEGF, IGF-1 και η γκαλεκτίνη-3^[100]. Πολλοί διακρίνουν τον τύπο M2 των μακροφάγων σε υπότυπους: ο M2a έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και συνεισφέρει στην επούλωση του νευρικού ιστού, ο M2b έχει ανοσορρυθμιστικό ρόλο και σχετίζεται με αγγειογένεση, σύνθεση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, ενώ ο M2c έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και συνεισφέρει περαιτέρω στη δημιουργία ουλής του νωτιαίου μυελού. Συνεπώς, η συντήρηση ή καταστολή της φλεγμονής, η αποκατάσταση

της νευρικής βλάβης και η δημιουργία ουλής εξαρτάται από μία ισορροπία στην ενεργοποίηση των διαφορετικών φαινοτύπων των μακροφάγων στο νωτιαίο μυελό.

Γ2.5.4 Λεμφοκύτταρα

Τα λεμφοκύτταρα εισέρχονται στο μυελό των οστών την 1η εβδομάδα μετά τη βλάβη και οι πληθυσμοί τους παραμένουν υψηλοί ακόμα και στη χρόνια φάση μετά την αποκατάσταση της βλάβης.

Τα Τ-λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και μένουν ενεργοποιημένα χρονίως μετά την αποκατάσταση της βλάβης. Τα CD8+ κυτταροτοξικά αυτοαντιδραστικά Τ-λεμφοκύτταρα ασκούν άμεσες τοξικές δράσεις στους νευρώνες και στα κύτταρα της νευρογλοίας, ενώ τα CD4+ βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα παράγουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και χυμοκίνες όπως IL-1β, TNF-α, IL-12, CCL-2, CCL-5 και CXCL10 ρυθμίζοντας την ανοσολογική απόκριση των μακροφάγων και ευνοώντας την τοπική επιδιόρθωση του νευρικού ιστού^[101]. Πειράματα σε γενετικά αθυμικούς ποντικούς ή με φαρμακοεπαγόμενη καταστολή του θυμού αδένου αναδεικνύουν καλύτερη λειτουργικότητα του νευρικού συστήματος μετά την κάκωση του νωτιαίου μυελού^[102].

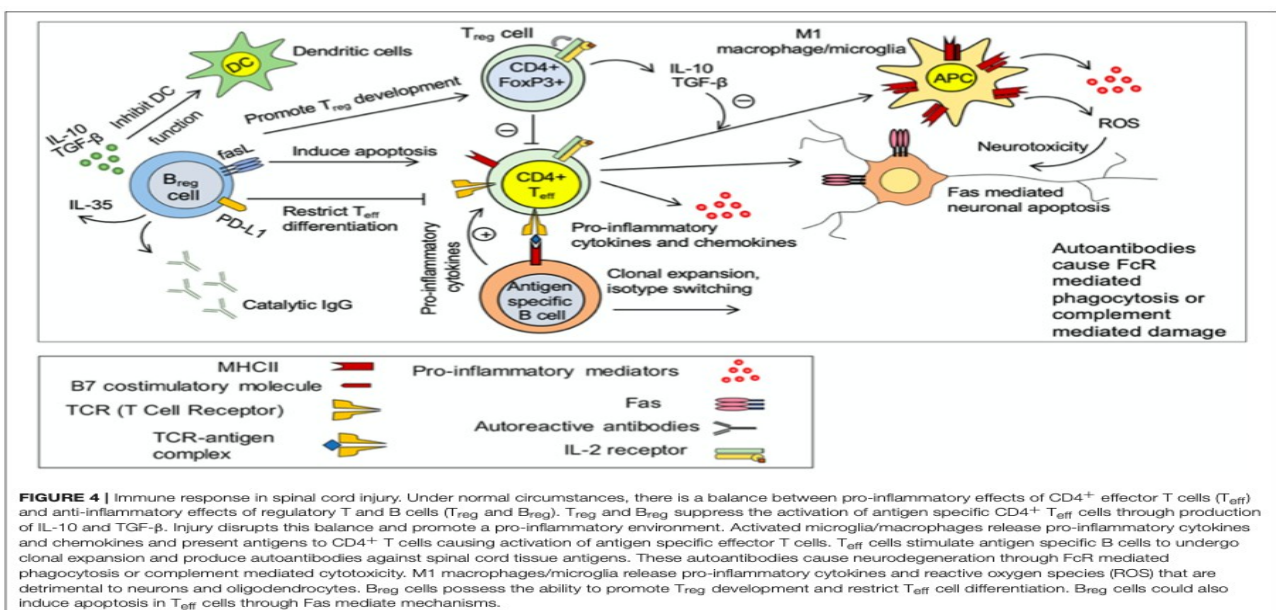
Σε φυσιολογικές συνθήκες τα αυτοαντιδραστικά CD4+ βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα βρίσκονται σε καταστολή από τα CD4+FoxP3+ ρυθμιστικά Τ-λεμφοκύτταρα. Η παραπάνω ισορροπία διαμεσολαβείται από αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως η IL-10 και ο TGF-β που παράγονται από τα τελευταία. Επίσης, σε φυσιολογικές συνθήκες τα ρυθμιστικά Τ-λεμφοκύτταρα κρατούν υπό έλεγχο την αντιγονοπαρουσίαση των δενδριτικών κυττάρων και έτσι αποτρέπουν περαιτέρω την ενεργοποίηση των Τ-βοηθητικών κυττάρων. Μετά τη βλάβη του νωτιαίου μυελού η παραπάνω ισορροπία καταργείται και τα CD4+ βοηθητικά κύτταρα ενεργοποιούνται, ώστε να παράξουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και χυμοκίνες που οδηγούν σε ενεργοποίηση του φαινοτύπου M1 των μακροφάγων και επακόλουθη ιστική βλάβη. Επίσης, μέσω υποδοχέων Fas ενεργοποιούν την απόπτωση νευρωνικών κυττάρων και ολιγοδενδροκυττάρων^[103].

Επιπλέον, τα βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα προκαλούν τη διαφοροποίηση των Β-λεμφοκυττάρων σε πλασματοκύτταρα. Τα τελευταία παράγουν αυτοαντισώματα και προκαλούν περαιτέρω βλάβη στους ιστούς κυρίως μέσω ενεργοποίησης του συμπληρώματος και των μακροφάγων^[104]. Τα Β-λεμφοκύτταρα αναλαμβάνουν επίσης ανοσορρυθμιστικό ρόλο παράγοντας προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (π.χ. IL-10), που συντηρούν το πληθυσμό των βοηθητικών Τ-λεμφοκυττάρων. Μελέτες σε ποντικούς με απενεργοποιημένα Β-λεμφοκύτταρα (knock-out ποντικοί) που όμως διατηρούν φυσιολογική λειτουργία Τ-λεμφοκυττάρων σχετίζονται με μικρότερη σε έκταση νευρολογική

βλάβη και καλύτερη λειτουργικότητα, αποδεικνύοντας το βλαπτικό ρόλο των Β-λεμφοκυττάρων και των πλασματοκυττάρων κατά την αποκατάσταση βλάβης του νωτιαίου μυελού^[105].

Είναι χαρακτηριστικό ότι η τοπογραφία της βλάβης επηρεάζει το βαθμό ενεργοποίησης Β-λεμφοκυττάρων. Βλάβες στην ανώτερη θωρακική μοίρα (επίπεδο T3) καταστέλλουν την παραγωγή αυτοαντισωμάτων σε σύγκριση με βλάβες σε χαμηλότερα επίπεδα (T9) που αφήνουν ανεπηρέαστα τα Β-λεμφοκύτταρα. Στους πρώτους βρέθηκαν υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης και νορεπινεφρίνης στον ορό, παράγοντες που σχετίζονται με καταστολή της λειτουργίας των Β-λεμφοκυττάρων. Οι παρατηρήσεις αυτές ενισχύουν το ρόλο της συμπαθητικής νεύρωσης των περιφερικών λεμφικών ιστών, η κατάργηση της οποίας (υψηλότερες νευρικές βλάβες) προκαλεί καταστολή Β-λεμφοκυττάρων και προστασία του νωτιαίου μυελού από περαιτέρω βλάβη μεσολαβούμενη από αυτοαντιδραστικές ανοσοσφαιρίνες^[106]. Τέλος, η υπολειπόμενη ενεργότητα των Β-λεμφοκυττάρων στη χρόνια φάση αποκατάστασης βλάβης του νωτιαίου μυελού έχει συσχετισθεί με επιδείνωση της λειτουργίας άλλων συστημάτων του οργανισμού και δύνανται να επηρεάσουν την αποκατάσταση των ασθενών και το προσδόκιμο επιβίωσης. Για παράδειγμα, ένα αυτοαντίσωμα έναντι του υποδοχέα προστακυκλίνης των αιμοπεταλίων αυξάνει την επίπτωση στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς που έχουν αναρρώσει από κάκωση του νωτιαίου μυελού^[107].

Συμπερασματικά, η έγκαιρη και στοχευμένη παρέμβαση στο ανοσοποιητικό σύστημα και στην ισορροπία ρυθμιστικά Τ-λεμφοκύτταρα / βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα / Β-λεμφοκύτταρα / πλασματοκύτταρα είναι δυνατόν να περιορίσει τη βλάβη στο νωτιαίο μυελό και να βελτιώσει την τελική λειτουργικότητα των ασθενών.



Εικόνα 11: Κύτταρα φλεγμονής μετά την κάκωση του νωτιαίου μυελού.

(τροποποιημένη από Alizadeh A et al, 2019)

Γ2.6 Δημιουργία ουλής

Το τελευταίο στάδιο αποκατάστασης βλάβης στο νωτιαίο μυελό μετά από κάκωση είναι η δημιουργία ουλώδους ιστού γύρω από το επίκεντρο της πρωτογενούς βλάβης. Η ουλή που προκύπτει περιλαμβάνει διάφορους κυτταρικούς πληθυσμούς, όπως ενεργοποιημένα αστροκύτταρα, NG2+ ενεργοποιημένα πρόδρομα ολιγοδενδροκύτταρα (OPCs), κύτταρα της μικρογλοίας, ινοβλάστες και περικύτταρα^[108]. Η δημιουργία του ουλώδους ιστού ξεκινά από τις πρώτες ώρες μετά την κάκωση και παραμένει στο νωτιαίο μυελό έως και χρόνια μετά. Έχει ανευρεθεί ουλοποίηση σε νωτιαίο μυελό ασθενούς έως και 42 έτη μετά την κάκωση!^[109]

Ιστολογικά, η ουλή του νωτιαίου μυελού αποτελείται από έναν εσωτερικό κυτταρικό πυρήνα και μία περιβάλλουσα ζώνη από βιοχημικές διεργασίες. Τα κύτταρα της φλεγμονής (αστροκύτταρα, T-βοηθητικά κύτταρα) παράγουν κυτταροκίνες (π.χ. IL-1β, IL-6), χυμοκίνες και ένζυμα που ενεργοποιούν τα κύτταρα της μικρογλοίας σε μακροφάγα και διαρρηγνύουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό^[110]. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα παράγουν πρωτεολυτικά ένζυμα με κυρίαρχες τις μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs), τα οποία αυξάνουν περαιτέρω την αγγειακή διαπερατότητα^[111]. Οι ινοβλάστες, τα περικύτταρα και τα επενδυματικά κύτταρα συνεισφέρουν επίσης στην οργάνωση της ουλής^[112]. Συγκεκριμένα, οι ινοβλάστες παράγουν φιβρονεκτίνη, κολλαγόνο και λαμινίνη στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και μόρια που εμποδίζουν την αποκατάσταση των νευραξόνων, όπως η σεμαφορίνες^[113]. Έτσι, διαμορφώνεται ένας ινώδης πυρήνας, ο οποίος επεκτείνεται και φτάνει στο μέγιστο του μεγέθους του στις 2 εβδομάδες μετά την κάκωση. Επιπλέον, η κάκωση ενεργοποιεί τη μετανάστευση βλαστοκυττάρων στο σημείο της βλάβης, τα οποία προϋπάρχουν στο παρέγχυμα του νωτιαίου μυελού. Αυτά διαφοροποιούνται σε αστροκύτταρα και πρόδρομα ολιγοδενδροκύτταρα (OPCs)^[114]. Έτσι, η “ώριμη” ουλή περιλαμβάνει έναν ινώδη πυρήνα με εξωκυττάρια θεμέλια ουσία, ινοβλάστες, περικύτταρα, ενεργοποιημένα μακροφάγα και ολιγοδενδροκύτταρα, ενώ εξωτερικά είναι περιφραγμένη με μια στιβάδα ενεργοποιημένων αστροκυττάρων που αποτελούν ένα κυτταρικό φραγμό. Τα αστροκύτταρα παίζουν κομβικό ρόλο τόσο ως κύτταρα φραγμού όσο και ως διαμεσολαβητές των βιοχημικών διαδικασιών που λαμβάνουν χώρα κατά το σχηματισμό της ουλής. Μετά την ενεργοποίησή τους, υπερτρέφονται και αυξάνουν την έκφραση μορίων όπως το GFAP, η νεστίνη και η βιμεντίνη^[115]. Τα ενεργοποιημένα αστροκύτταρα μεταναστεύουν στην περιοχή της βλάβης και δημιουργούν στην περιφέρεια της ουλής ένα κυτταρικό φραγμό μέσω σύντηξης των νηματοειδών αποφύσεων τους. Έτσι, τα αστροκύτταρα περιχαρακώνουν τη βλάβη και εμποδίζουν την επέκταση της φλεγμονής^[116]. Μελέτες αναστολής του μορίου STAT3 που είναι βασικό για την ενεργοποίηση των

αστροκυττάρων αναδεικνύουν σε ιστολογικό επίπεδο κατάργηση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, επέκταση της επιχώρια φλεγμονής μέσω μετανάστευσης λευκοκυττάρων περιφερικότερα, αυξημένο κυτταρικό θάνατο νευρικών κυττάρων και καταστροφή της μυελίνης, ενώ το λειτουργικό επίπεδο των πειραματόζωων παρέμενε περιορισμένο σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες^[117,118]. Ωστόσο, παρά τον αναγνωρισμένο νευροπροστατευτικό ρόλο των ενεργοποιημένων αστροκυττάρων κατά την οξεία φάση, η παραμονή τους κατά την υποξεία και χρόνια φάση της δευτερογενούς βλάβης του νωτιαίου μυελού σχετίζεται με αναστολή της αναγεννητικής δραστηριότητας του νευρικού ιστού, μία διαδικασία που διαμεσολαβείται από εκκρινόμενες από τα αστροκύτταρα πρωτεογλυκάνες και από το μόριο τεναςκίνη-C^[119].

Οι πρωτεογλυκάνες της οικογένειας της θειικής χονδροϊτίνης (CSPGs) είναι μόρια της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας στο κεντρικό νευρικό σύστημα, τα οποία παράγονται από τα αστροκύτταρα και ρυθμίζουν τη δημιουργία των συνάψεων μεταξύ νευρώνων. Μετά την κάκωση του νωτιαίου μυελού οι CSPGs (νευροκάνη, βερσικάνη, μπρεβικάνη και φωσφακάνη) υπερπαραγονται στο σημείο της βλάβης, φθάνουν στο μέγιστο πλήθος στις 2 εβδομάδες και παραμένουν αυξημένες σε χρόνια φάση^[120,121]. Το έναυσμα για την παραγωγή των CSPGs σε αυξημένο αριθμό δίνεται με τη διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και την έκθεση των αστροκυττάρων σε ινωδογόνο. Βασικό ρόλο στη διαδικασία παίζουν τα μονοπάτια TGFβ/SMAD2, PI3K/Akt και mTOR^[122].

Ο παθοφυσιολογικός ρόλος των CSPGs στη δευτερογενή βλάβη του νωτιαίου μυελού σχετίζεται με την αναστολή της αναγέννησης, της αύξησης και της μυελίνωσης των νευραξόνων^[123]. Μελέτες σε αρουραίους με ενδορραχιαία χορήγηση χονδροϊτίνης ABC (ChABC), ενός ενζύμου που διασπά τις CSPGs, ανέδειξαν βελτιωμένη κινητικότητα και αισθητικότητα. Η προφυλακτική χορήγηση ανάλογων ενζύμων θεωρείται ότι ασκεί προστατευτικό ρόλο στο νωτιαίο μυελό μετά την κάκωση^[124].

Συνοψίζοντας, η δημιουργία ουλής στον νωτιαίο μυελό μετά την κάκωση αποσκοπεί στον περιορισμό της φλεγμονής και στη δημιουργία ενός περιβάλλοντος που ευνοεί την αναγέννηση και εκ νέου μυελίνωση των νευραξόνων, ώστε να ανακτηθεί εν μέρει η λειτουργικότητα του νευρικού συστήματος^[125].

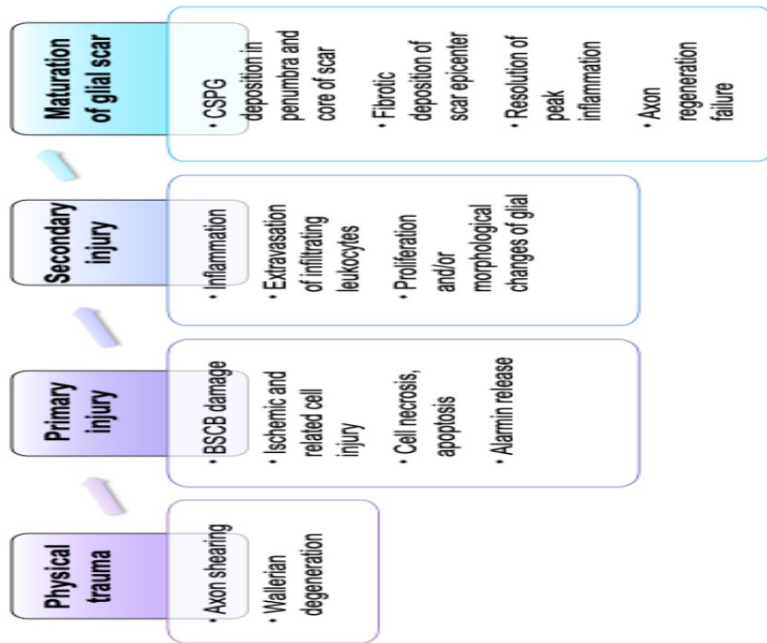
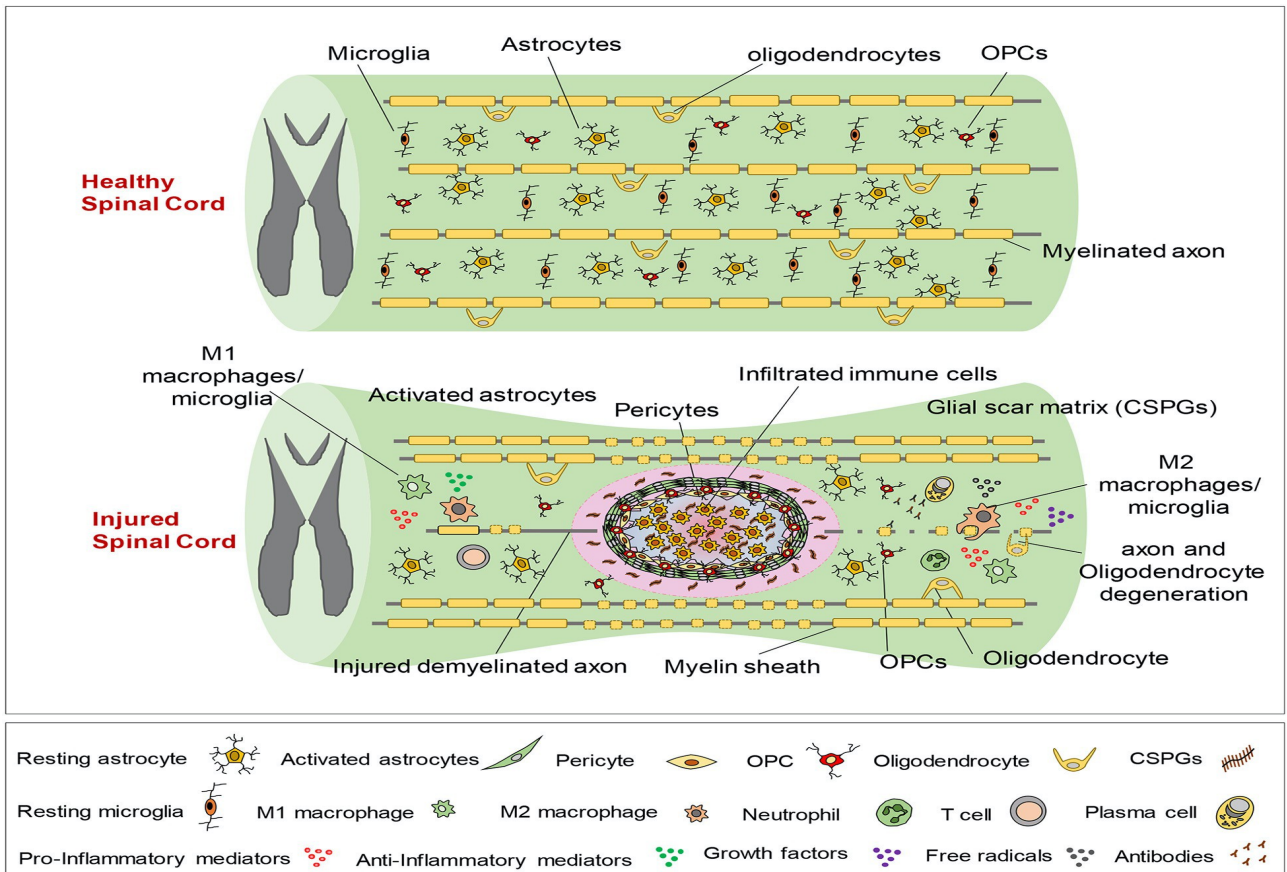


FIGURE 1. Overview of spinal cord injury pathophysiology. Spinal cord injury can be divided among four progressive stages: physical trauma, primary injury, secondary injury, which ultimately creates a chronically axon-inhibitory structure called the glial scar.

Πίνακας 21: Στάδια αποκατάστασης βλάβης του νωτιαίου μυελού
(τροποποιημένος από Tran AP et al, 2018)



Εικόνα 12: Παθοφυσιολογία αποκατάστασης βλάβης νωτιαίου μυελού μετά από κάκωση.

(τροποποιημένη από Alizadeh A et al, 2019)

Δ. Ο ρόλος του NF-κB στην αποκατάσταση βλάβης του νωτιαίου μυελού

Δ1. Γενικά για τον NF-κB

Ο Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB) είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας που φυσιολογικά εκφράζεται σε όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα. Στο φυσιολογικό νωτιαίο μυελό ο NF-κB έχει βρεθεί σε όλους σχεδόν τους τύπους κυττάρων (νευρώνες, αστροκύτταρα, ολιγοδενδροκύτταρα, μικρογλοία)^[126].

Δ2. Η δομή του NF-κB

Το πλήρες μόριο του NF-κB αποτελείται από τρία μοριακά συμπλέγματα: την οικογένεια NF-κB, τους αναστολείς του NF-κB (IκB) και το σύμπλεγμα IKK.

- Η οικογένεια NF-κB, ονομαζόμενη και οικογένεια NF-κB/Rel, περιλαμβάνει τα μόρια NF-κB1 (p50), NF-κB2 (p52), RelA (p65), c-Rel και RelB.
- Η οικογένεια των αναστολέων IκB αποτελείται από τους IκBα, IκBβ και IκBε.
- Το σύμπλεγμα IKK είναι μία μεγάλη μοριακού βάρους πρωτεΐνη που ρυθμίζει τη φωσφορυλίωση των αναστολέων του NF-κB (IκB).

Σε φυσιολογικές συνθήκες, ο NF-κB παραμένει ανενεργός στο εσωτερικό των κυττάρων του νωτιαίου μυελού. Οι αναστολείς IκB συνδέονται με τον NF-κB, καλύπτουν την αλληλουχία πρόσδεσης του στο DNA και εμποδίζουν τη μεταγραφική του δραστηριότητα^[127,128].

Η ενεργότητα του NF-κB επίσης ρυθμίζεται με τη βοήθεια επιγενετικών τροποποιήσεων. Στα μακροφάγα, η μεθυλίωση και η φωσφορυλίωση της σερίνης σε θέσεις του υποκινητή (nuclear localisation signals - NLS) του NF-κB αυξάνει τη μετακίνησή του στον πυρήνα και τη μεταγραφική του δραστηριότητα ευοδώνοντας τη φλεγμονή^[129]. Η ακετυλίωση του μορίου RelA (p65) σε θέσεις λυσίνης διαμεσολαβείται από μία ισορροπία ανάμεσα σε ακετυλτρανσφεράσες των ιστονών (HATs) και σε αποακετυλάσες των ιστονών (HDACs) και κρατά το μόριο σε ανενεργό κατάσταση^[130].

Δ3. Η ενεργοποίηση του NF-κB

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, την κάκωση του νωτιαίου μυελού ακολουθεί υπερδραστηριότητα της κυκλοοξυγενάσης 2 (COX-2), παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS) καθώς και παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως TNF-α, IL-1β και IL-6. Οι παράγοντες αυτοί συνδέονται σε υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης των νευρωνικών κυττάρων, των κυττάρων της μικρογλοίας και των ενδοθηλιακών κυττάρων και

μέσω ενδοκυττάρων σηματοδοτικών οδών καταλήγουν στην ενεργοποίηση του μορίου NF-κB είτε μέσω της “κλασικής” είτε μέσω της “εναλλακτικής” οδού^[131].

Η “κλασική” οδός περιλαμβάνει την ενεργοποίηση υποδοχέων της κυτταρικής μεμβράνης, όπως οι Toll-like receptors (TLRs). Η “κλασική” οδός συμβάλει στην ενεργοποίηση του NF-κB με ένα άμεσο και με ένα επιβραδυνόμενο σηματοδοτικό μονοπάτι^[132].

- Το άμεσο μονοπάτι TLR/MyD88 περιλαμβάνει ένα διαμεμβρανικό υποδοχέα της IL-1, ο οποίος συνδέεται με το μόριο MyD88. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα προκαλεί αποδέσμευση του σηματοδοτικού μορίου MyD88, το οποίο φθάνει άμεσα στον NF-κB και τον ενεργοποιεί κατά την οξεία φάση της φλεγμονής.
- Το επιβραδυνόμενο μονοπάτι TRIF περιλαμβάνει ένα διαμεμβρανικό υποδοχέα TLR4 συνδεδεμένο με το μόριο TRAM (TRIF-related adaptor molecule) και το μόριο TRIF (TIR-domain-containing adapter inducing interferon-β). Μέσω του μονοπατιού αυτού λαμβάνει χώρα μία επιβραδυνόμενου τύπου ενεργοποίηση του NF-κB στην υποξεία φάση της φλεγμονής.

Η “εναλλακτική οδός” ξεκινά με την ενεργοποίηση του υποδοχέα του TNF (TNFR1). Σε φυσιολογικές συνθήκες η σύνδεση του μορίου RIPK1 του υποδοχέα με ουμπικουΐνη αποτρέπει την εκτέλεση του σηματοδοτικού του ρόλου. Η σύνδεση του TNF στον υποδοχέα προκαλεί την απελευθέρωση του RIPK1 μέσω δράσης του παράγοντα A20, γνωστού και ως TNFAIP3 (Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Protein 3) που τροποποιεί τη σύνθεση ουμπικουΐνης^[133]. Το RIPK1 αποδεσμεύει το μόριο TAK1 και οδηγεί τελικά σε διαμεσολαβούμενη από το μόριο NIK (NEMO-IKK) φωσφορυλίωση του συμπλέγματος IKK που είναι συνδεδεμένο με τον NF-κB. Η ενεργοποίηση του NF-κB διενεργείται μέσω της φωσφορυλίωσης των ανασταλτικών μορίων IκBa και IκBβ από τον IKK καταλήγοντας στη σύνδεση των IκB με ουμπικουΐνη. Οι συνδεδεμένοι με ουμπικουΐνη IκB αποδομούνται μέσω του 26S πρωτεασώματος. Ο ελεύθερος πλέον NF-κB εισέρχεται στον πυρήνα και προκαλεί την έκφραση γονιδίων που αποτρέπουν τον κυτταρικό θάνατο και ευοδώνουν τη φλεγμονή στο νωτιαίο μυελό^[134].

Πέρα από τα δύο αυτά βασικά μονοπάτια ενεργοποίησης του NF-κB υπάρχουν και δευτερεύοντα:

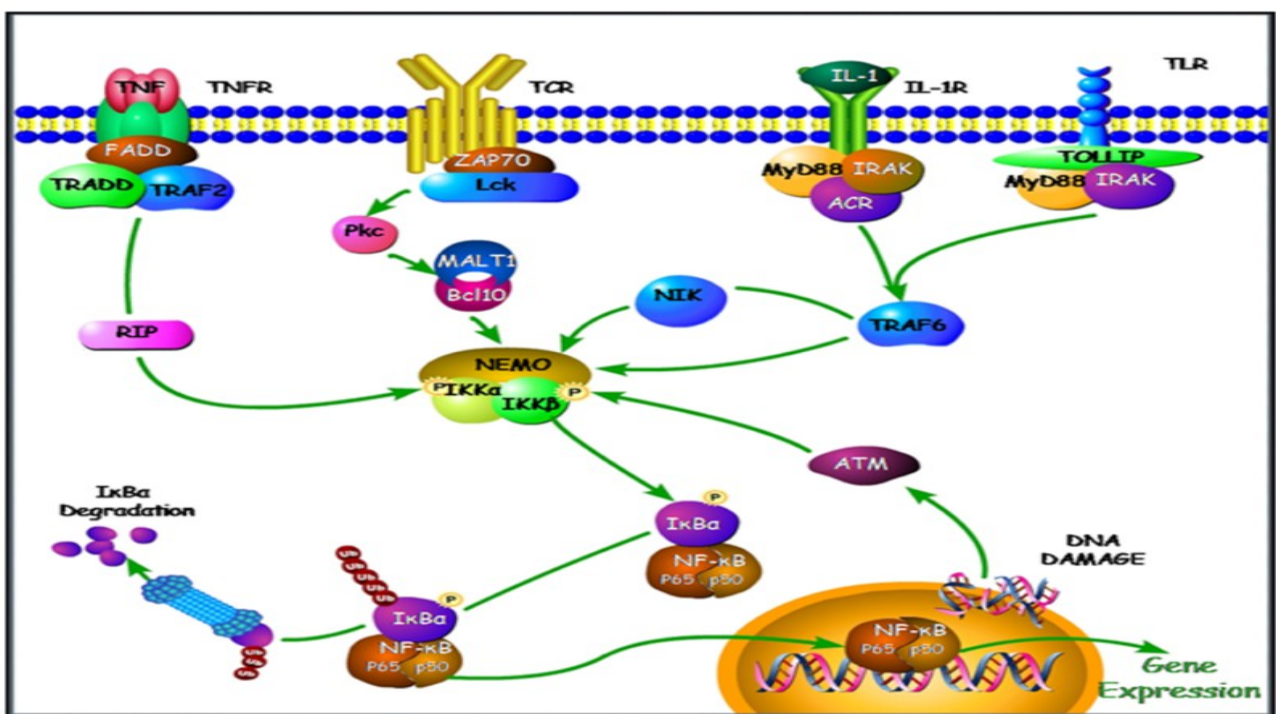
- Ο παράγοντας TWEAK (TNF-like weak inducer of apoptosis) σχετίζεται με απόπτωση κυττάρων σε χρόνιες φλεγμονώδεις διεργασίες. Μέσω του υποδοχέα του Fn14 (Fibroblast growth factor-inducible 14) ευοδώνει την αποδέσμευση του NF-κB και τη σύνθεση TNF-α και IL-1βστη φλεγμονή που ακολουθεί την κάκωση του νωτιαίου μυελού^[135].

- Τα μικρο-RNAs (miRNAs) είναι μη κωδικοποιητικές αλληλουχίες RNA μήκους 20-24 νουκλεοτιδίων. Ο ρόλος τους στα κύτταρα είναι ρυθμιστικός. Τα miRNAs προσδένονται στην 3-περιοχή από κωδικοποιητικά RNA-προϊόντα μεταγραφής γονιδίων και τα αποδομούν ή εμποδίζουν τη μετάφρασή τους. Μετά την κάκωση του νωτιαίου μυελού ορισμένα miRNAs ρυθμίζουν την έκφραση του NF-κB. Για παράδειγμα, το miR-136-5p προσδέεται στην 3-περιοχή των γονιδίων που κωδικοποιούν τους παράγοντες IKKβ και A20 (περιγράφονται πιο πάνω) οδηγώντας σε ενισχυμένη έκφραση του NF-κB και σε παρατεταμένη φλεγμονή στο νωτιαίο μυελό^[136]. Επιπλέον, ο NF-κB δύναται να ενεργοποιήσει ή να απανεργοποιήσει ορισμένα miRNAa. Για παράδειγμα, το miR-372 μέσω της υποκινούμενης από IL-1β πρόσδεσης του NF-κB στον υποκινητή του ρυθμίζει την έκφραση παραγόντων που περιορίζουν τη φλεγμονή και βοηθούν στην αναγέννηση νευραξόνων σε βλαστοκύτταρα ανθρώπινου νευρικού συστήματος^[137].
- Η μυελίνη που παράγεται από την καταστροφή νευραξόνων στη διάρκεια της πρωτογενούς βλάβης του νωτιαίου μυελού φαγοκυτταρώνεται από κύτταρα της μικρογλοίας. Η πρωτεΐνη NogoA (neurite outgrowth inhibitor A) και η γλυκοπρωτεΐνη της ολιγοδενδροκυτταρικής μυελίνης είναι δύο μόρια που περιλαμβάνονται στην κατεστραμμένη μυελίνη και ενεργοποιούν τον NF-κB μέσω του μονοπατιού FAK/P13K/Akt/NF-κB εντός των κυττάρων της μικρογλοίας ευοδώνοντας τη φλεγμονή^[138].
- Ένα ακόμα μονοπάτι ενεργοποίησης του NF-κB περιλαμβάνει την ισορροπία SIRT1/AMPK στα μακροφάγα του νωτιαίου μυελού. Η ενεργοποίηση της AMPK προκαλεί παραγωγή NAD⁺ και ενεργοποίηση του SIRT1. Το ένζυμο αυτό επιδρά απευθείας στην υπομονάδα RelA (p65) της οικογένειας των NF-κB και την αποακετυλιώνει στη θέση της λυσίνης 310 απενεργοποιώντας τη μεταγραφική δραστηριότητα του μορίου NF-κB^[139].

Δ4. Ο παθοφυσιολογικός ρόλος του NF-κΒ

Δ4.1 Φλεγμονή

Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, ο NF-κΒ είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας που ενεργοποιεί την έκφραση γονιδίων για παραγωγή προσκολλητικών μορίων των ουδετεροφίλων στο αρχικό στάδιο της φλεγμονής του νωτιαίου μυελού. Επιπλέον, τα κύτταρα της φλεγμονής (αστροκύτταρα, Τ-λεμφοκύτταρα και μακροφάγα) επικοινωνούν μεταξύ τους με χυμοκίνες και κυτταροκίνες, οι οποίες ενεργοποιούν ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια που έχουν συχνά τον NF-κΒ ως καταληκτικό σημείο τους. Είναι γνωστό ότι επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο TNF-α, η IL-1β και η IL-6 σχετίζονται με αυξημένη ενεργοποίηση του NF-κΒ, ενώ η ελαττωμένη ενεργοποίηση του NF-κΒ σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών που αναστέλλουν τη φλεγμονή, όπως η IL-12. Τέλος, είναι γνωστός ο ρόλος του NF-κΒ ως μορίου που συντηρεί τη φλεγμονή, αναστέλλει την αποκατάσταση της συνέχειας των νευραξόνων και την επακόλουθη “επούλωση” του νευρικού ιστού, με αποτέλεσμα την επίταση της νευρολογικής έκπτωσης του ασθενούς μετά την κάκωση^[42].



Εικόνα 13: Ενδοκυττάρια σηματοδότηση με το μονοπάτι του NF-κΒ.

(τροποποιημένη από Tilstra JS et al, 2011)

Δ4.2 Οξειδωτικό στρες

Πέρα από τις επιδράσεις του στη φλεγμονή ο NF-κΒ ρυθμίζει και άλλες ενδοκυττάρειες διαδικασίες που σχετίζονται με την αποκατάσταση βλάβης του νωτιαίου μυελού. Για

παράδειγμα, είναι γνωστό ότι ενισχύει την παραγωγή του μιτοχονδριακού ενζύμου MnSOD, το οποίο αποτρέπει την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS) και την επακόλουθη απόπτωση του κυττάρου, συντηρώντας έτσι τη φλεγμονή^[140]. Η επίδραση των ελεύθερων ριζών αζώτου (NOS) στη φλεγμονή και στον επακόλουθο κυτταρικό θάνατο περιλαμβάνει επίσης το μονοπάτι του NF-κB. Είναι γνωστό ότι οι NOS προκαλούν φωσφορυλίωση του μορίου Bcl-2 (Bcl-2/B-cell lymphoma-2) και της πρωτεΐνης IKKb του συμπλόκου του NF-κB μέσω μονοπατιού που περιλαμβάνει κινάσες JNK1. Έτσι, ενεργοποιείται η παραγωγή γονιδιακών προϊόντων (c-Fos, c-Jun), τα οποία ενισχύουν την αυτοφαγία αποτρέποντας έτσι την απόπτωση και συντηρώντας περαιτέρω τη φλεγμονή^[141].

Δ4.3 Κυτταρικός θάνατος

Το μονοπάτι που ενεργοποιεί η δέσμευση του παράγοντα TWEAK στον υποδοχέα του περιγράφηκε παραπάνω. Μέσω ρυθμιζόμενης δράσης του NF-κB τα φυσιολογικά επίπεδα του παράγοντα TWEAK ρυθμίζουν την απόπτωση των νευρικών κυττάρων και την αποκατάσταση νευραξόνων μετά από κάκωση νωτιαίου μυελού. Από του Xu et al αποδείχθηκε ότι υψηλά επίπεδα του TWEAK προκαλούν αυξημένη μεταγραφή γονιδίων που εξαρτώνται από τον NF-κB, αποτροπή της απόπτωσης και συντήρηση της φλεγμονής^[135]. Επομένως, ο παράγοντας TWEAK έχει ανοσορρυθμιστικό ρόλο μέσω μονοπατιού που εξαρτάται από τον NF-κB.

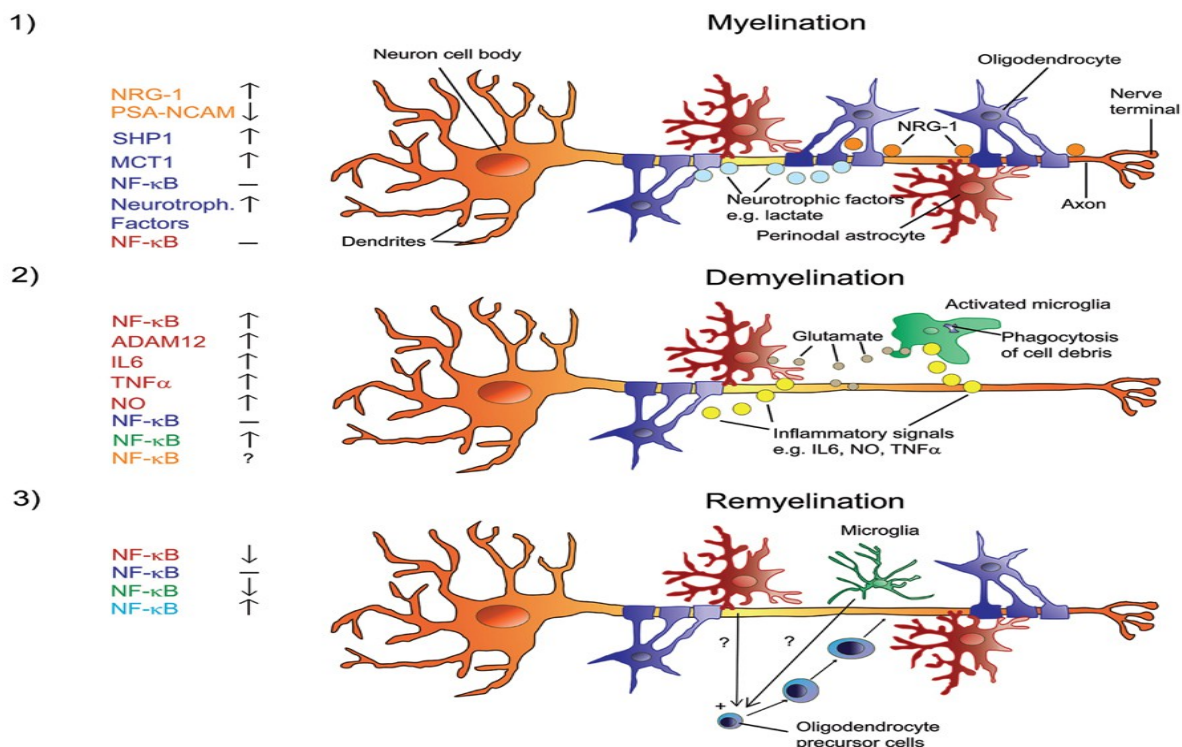
Ο NF-κB ρυθμίζει τον κυτταρικό θάνατο μέσω του TNF-α. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η πρόσδεση του TNF-α στον υποδοχέα του οδηγεί σε αποδέσμευση του NF-κB μέσω ενός μονοπατιού που εξαρτάται από την κινάση RIPK1. Η RIPK1 μέσω της κασπάσης 8 ευοδώνει την απόπτωση και μέσω του συμπλόκου RIPK1/RIPK3/MLKL (“νεκρόσωμα”) ενισχύει τη νεκρόπτωση. Στα κύτταρα του νωτιαίου μυελού μετά την κάκωση τα επίπεδα TNF-α ρυθμίζουν την παραπάνω διαδικασία μέσω μεταγραφής γονιδίων που εξαρτώνται από τον NF-κB. Σε κύτταρα που ανεστάλη η μεταγραφή γονιδίων (με ακτινομυκίνη Δ ή με κυκλοξεξιμίδη), άρα και ο ρόλος του NF-κB, ενισχύθηκε ο κυτταρικός θάνατος μέσω του μονοπατιού του TNF-α^[142]. Συνάγεται λοιπόν το συμπέρασμα ότι στη δευτερογενή βλάβη μετά από κάκωση του νωτιαίου μυελού ο TNF-α προσδένεται στον υποδοχέα του, απελευθερώνει τον NF-κB και επιτρέπει τη μεταγραφή γονιδίων που συντηρούν τη φλεγμονή αποτρέποντας τις διαδικασίες της απόπτωσης και της νεκρόπτωσης.

Τέλος, πειράματα με την πολυφαινόλη του κόκκινου κρασιού ρεσβερατρόλη (trans-3,5,4-τριυδροξυσιλβίνη) στην κάκωση του νωτιαίου μυελού αναδεικνύουν το νευροπροστατευτικό της ρόλο. Η ρεσβερατρόλη ενισχύει την έκφραση SIRT1 και AMPK

στα μακροφάγα του νωτιαίου μυελού και την επακόλουθη αναστολή του NF-κΒ. Έτσι, καθιστά τα κύτταρα ευάλωτα σε απόπτωση και αναστέλλει τη φλεγμονή, όπως αποδεικνύεται από την αύξηση των επιπέδων της IL-12 και την ελάττωση των επιπέδων του TNF-α^[143].

Δ4.4 Αναγέννηση νευραξόνων και μυελίνωση

Η φαγοκυττάρωση της μυελίνης των κατεστραμμένων νευραξόνων από τα κύτταρα της μικρογλοίας οδηγεί σε αποδέσμευση του NF-κΒ και σε ενίσχυση της φλεγμονής μέσω παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Έτσι, φαίνεται ότι μέσω του NF-κΒ αναστέλλεται η επούλωση της νευρικής βλάβης στο νωτιαίο μυελό. Ωστόσο, η επαναμυελίνωση των νευραξόνων από τα πρόδρομα ολιγοδενδροκύτταρα (OPCs) φαίνεται να διαμεσολαβείται από τον NF-κΒ^[144]. Το παραπάνω αποδεικνύεται σε πειράματα αρουραίων με κάκωση νωτιαίου μυελού που υπέστησαν ενδορραχιαία έγχυση E6020, ενός παράγοντα που ενεργοποιεί τον NF-κΒ μέσω του υποδοχέα TLR και προκαλεί αύξηση προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως οι TNF-α, IL-1β, IL-6. Η σηματοδότηση του NF-κΒ φάνηκε να ευοδώνει την επαναμυελίνωση νευραξόνων και την απομάκρυνση των υπολειμμάτων μυελίνης, ενώ αύξανε το ποσοστό των επαναμυελινωμένων νευραξόνων^[145]. Συνεπώς, ο ενεργοποιημένος NF-κΒ και η επακόλουθη φλεγμονή φαίνεται να ρυθμίζουν τα γεγονότα της επαναμυελίνωσης νευραξόνων και της αποκατάστασης του νευρικού ιστού μετά από κάκωση του νωτιαίου μυελού.



Εικόνα 14: Μηχανισμοί επαναμυελίνωσης και συσχέτιση με NF-κΒ.

(τροποποιημένη από BlankT et al, 2014)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η κάκωση του νωτιαίου μυελού είναι μία κατάσταση που αφορά όλες τις χώρες του κόσμου και συνεπάγεται σημαντική θνητότητα και νοσηρότητα. Διεθνώς υπολογίζεται ότι περίπου 250.000-500.000 άνθρωποι πάσχουν από τις επιπτώσεις της κάκωσης του νωτιαίου μυελού^[4,10].

Η κάκωση του νωτιαίου μυελού προσβάλλει κυρίως νέους άνδρες πριν την 3η δεκαετία της ζωής τους, ενώ τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μία αύξηση των ατόμων της τρίτης ηλικίας, κυρίως λόγω των προγραμμάτων προληπτικής ιατρικής στους νέους και της γήρανσης του πληθυσμού^[8]. Οι συχνότεροι μηχανισμοί που οδηγούν σε κάκωση του νωτιαίου μυελού περιλαμβάνουν τα τροχαία ατυχήματα και δευτερευόντως τις πτώσεις, με διακύμανση από χώρα σε χώρα ανάλογα με την πληθυσμιακή κατανομή της και τις κοινωνικοοικονομικές συνθήκες^[11]. Ένα μεγάλο ποσοστό των ανθρώπων που υφίστανται κάκωση του νωτιαίου μυελού πεθαίνουν στον τόπο του συμβάντος, περίπου ένα 10% πεθαίνει κατά την πρώτη νοσηλεία, ενώ το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών που τελικά υπόκεινται σε αποκατάσταση μειώνεται αισθητά ανάλογα και με την υπολειπόμενη νευρολογική εικόνα κατά ASIA^[8,15]. Οι μισοί περίπου ασθενείς φέρουν βλάβες στην αυχενική μοίρα του νωτιαίου μυελού και πάσχουν από τις επακόλουθες αυτών νευρολογικές συνέπειες, όπως τετραπληγία και παραπληγία^[14].

Πέρα από την επιβάρυνση σε ανθρώπινες απώλειες, τα συστήματα υγείας επιβαρύνονται ιδιαίτερα και σε οικονομικό επίπεδο από την κάκωση του νωτιαίου μυελού. Αυτό οφείλεται στις πολλαπλές νοσηλείες των ασθενών, στα ακριβά και μακροχρόνια προγράμματα αποκατάστασης, στο κόστος των παροχών αναπηρίας και στην απώλεια παραγωγικότητας^[21]. Τα μοντέλα πρόβλεψης του κόστους υγείας υπολογίζουν ότι θα υπάρχει αύξηση των δαπανών σε ορίζοντα δεκαετίας οφειλόμενη κυρίως στη νοσηλεία των ασθενών για την πρωτογενή βλάβη και στις συννοσηρότητες^[22].

Η επιδημιολογία της κάκωσης του νωτιαίου μυελού στην Ελλάδα δεν έχει υπολογιστεί από εθνικές μελέτες. Εκτιμάται ένας επιπολασμός της τάξης των 34 περιστατικών ανά εκατομμύριο πληθυσμού, σχετικά αυξημένος σε σχέση με άλλες χώρες της Ευρώπης^[4,23].

Η δομή του συστήματος υγείας, η έλλειψη κέντρων αποκατάστασης και πολιτικών πρόνοιας δεν ευνοούν την υποδοχή και διαχείριση ασθενών με κάκωση νωτιαίου μυελού στην Ελλάδα^[24].

Ως προς τη μελέτη της κάκωσης του νωτιαίου μυελού, διεθνώς διενεργούνται πολυάριθμες μελέτες σε ζωικά μοντέλα, ώστε να αποσαφηνιστεί η παθοφυσιολογία της βλάβης και να δοκιμαστούν παράγοντες που θα ενισχύσουν την ευνοϊκή εξέλιξη της νευρολογικής εικόνας των ασθενών^[26,42]. Η δημιουργία προδιαγραφών στην ανταλλαγή δεδομένων και η

κοινοποίηση της αποκτηθείσας γνώσης από διάφορα κέντρα ανά τον κόσμο αναμένεται να βοηθήσουν ιδιαίτερα την προσπάθεια των επιστημόνων στο εξελισσόμενο αυτό πεδίο ιατροβιολογικής έρευνας^[36].

Η παθοφυσιολογία της αποκατάστασης βλάβης του νωτιαίου μυελού μετά την κάκωση είναι περίπλοκη. Αποτελείται από την “πρωτογενή βλάβη” του νωτιαίου μυελού αμέσως μετά την κάκωση, η οποία σχετίζεται με την επίδραση του μηχανισμού κάκωσης στις ανατομικές δομές του νωτιαίου μυελού^[39]. Την πρωτογενή βλάβη διαδέχεται η “δευτερογενής βλάβη” που διαδράμει σε οξεία (0-48 ώρες), υποξεία (2-14 ημέρες), ενδιάμεση (2 εβδομάδες - 6 μήνες) και σε χρόνια φάση (>6 μήνες)^[38]. Στη δευτερογενή βλάβη εντάσσονται ποικίλοι μηχανισμοί που σχετίζονται με την περαιτέρω επέκταση της νευρολογικής βλάβης στο νωτιαίο μυελό^[43]. Οι σημαντικότεροι εξ’ αυτών είναι οι διαταραχές της αιμάτωσης, οι διαταραχές στην ισορροπία ιόντων και νευροδιαβιβαστών, το οξειδωτικό στρες με παραγωγή ελεύθερων ριζών, ο κυτταρικός θάνατος και η φλεγμονή^[42]. Οι παραπάνω μηχανισμοί, με προεξάρχοντα αυτόν της φλεγμονής, εμπεριέχουν πλήθος σηματοδοτικών μορίων τόσο σε ενδοκυττάριο όσο και σε διακυτταρικό επίπεδο. Ενδεικτικά, αναφέρονται μόρια όπως ο TNF-α, η IL-1β, η IL-6 και η IL-12, τα οποία ενορχηστρώνουν την όλη διαδικασία της δευτερογενούς βλάβης οδηγώντας σταδιακά στην επούλωση της βλάβης και μέσω ρύθμισης της μεταγραφής γονιδίων (μονοπάτι NF-κB)^[76]. Τα φαινόμενα της αποκατάστασης βλάβης στο νωτιαίο μυελό καταλήγουν στο σχηματισμό ουλής, η οποία συνιστά μία δυναμική ισορροπία μεταξύ κυττάρων φλεγμονής και εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας που περιχαρακώνουν τη θέση της βλάβης, εμποδίζουν την επέκτασή της και συντελούν στην επούλωση του νευρικού ιστού^[109].

Ο NF-κB μελετήθηκε χωριστά στην παρούσα εργασία λόγω του κομβικού του ρόλου στη διαμεσολάβηση των φαινομένων της δευτερογενούς βλάβης του νωτιαίου μυελού. Ο NF-κB αποτελεί καταληκτικό μόριο πολλαπλών σηματοδοτικών μονοπατιών εντός των κυττάρων. Πρόκειται για ένα σύμπλοκο μόριο που διατηρείται σε ανενεργό κατάσταση εντός του κυττάρου από ειδικές πρωτεΐνες-αναστολείς (IKK) και από επιγενετικές τροποποιήσεις^[127,130]. Μόλις ενεργοποιηθεί ο NF-κB εισέρχεται στον πυρήνα των κυττάρων και επηρεάζει τη μεταγραφή γονιδίων που ρυθμίζουν ποικίλες κυτταρικές διαδικασίες και καθορίζουν την αποκατάσταση της νευρικής βλάβης μετά την κάκωση του νωτιαίου μυελού^[126].

Η ενεργοποίηση του NF-κB διαμεσολαβείται από διάφορα μόρια^[131]:

- Η IL-1β μέσω του TLR/MyD88 ή του συμπλέγματος TLR4/TRAM/TRIF ενεργοποιεί τον NF-κB και ευοδώνει τη φλεγμονή. Φάρμακα, όπως το φυτικής προέλευσης χλωρογενικό

οξύ επιδρώντας στο μονοπάτι αυτό αναστέλλουν την ενεργοποίηση του NF-κB και περιορίζουν τη φλεγμονή στο νωτιαίο μυελό, με αποτέλεσμα καλύτερη νευρολογική έκβαση^[146]. Άλλες παρεμβάσεις, όπως η χορήγηση υπερβαρικού οξυγόνου (HBO), αναστέλλουν επίσης την παραπάνω διαδικασία και βελτιώνουν την πρόγνωση μετά από κάκωση του νωτιαίου μυελού^[147].

- Ο TNF-α προσδενόμενος στον υποδοχέα του (TNFR1) ενεργοποιεί τον καταρράκτη RIPK1/TAK1/NIK μέσω φωσφορυλίωσης του ανασταλτικού συμπλέγματος IKK. Πριν την πρόσδεση του TNF-α, τα μόρια του υποδοχέα βρίσκονται σε κατάσταση αδράνειας λόγω της σύνδεσής τους με ουμπικουιλίνη, διαδικασία που εποπτεύεται από το μόριο TNFAIP3 ή A20. Τα μόρια αυτά είναι δυνητικοί στόχοι για παράγοντες που αδρανοποιούν τον υποδοχέα του TNF-α και αναστέλλουν τη φλεγμονή^[133].
- Το μόριο TWEAK μέσω του διαμεμβρανικού υποδοχέα Fn14 ευοδώνει την αποδέσμευση NF-κB και την είσοδό του στον πυρήνα^[135].
- Τα μικροRNAs (miRNAs) ρυθμίζουν επίσης την έκφραση NF-κB προσδενόμενα στον υποκινητή γονιδίων για σηματοδοτικά μόρια που σχετίζονται με τα μονοπάτια που περιγράφηκαν πιο πάνω. Για παράδειγμα, τα miR-136-5p και miR-96 ενισχύουν τη φλεγμονή οδηγώντας σε ελαττωμένη μεταγραφή IKKβ και ακολούθως ευοδώνουν τη δράση του NF-κB^[134,149]. Αντίθετη δράση έχουν τα miR-199b και miR-124, τα οποία μέσω του IKKβ αναστέλλουν την απελευθέρωση του NF-κB και αποτελούν στόχους για φάρμακα που βελτιώνουν τη νευρολογική βλάβη μετά από κάκωση του νωτιαίου μυελού^[148,149]. Από την άλλη, ο NF-κB προσδέεται στον υποκινητή των miRNAs και ρυθμίζει τη δράση τους. Παράδειγμα αποτελεί το miRNA-372, το οποίο ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση στο νωτιαίο μυελό μετά την πρόσδεση του NF-κB στον υποκινητή του^[137].
- Η ελεύθερη μυελίνη που παράγεται από καταστροφή νευραξόνων κατά την πρωτογενή βλάβη ενεργοποιεί επίσης τον NF-κB μέσω του μονοπατιού FAK/P13K/Akt^[138].
- Οι επιγενετικές τροποποιήσεις αποτελούν επίσης μηχανισμό ρύθμισης του NF-κB. Το μονοπάτι AMPK/SIRT1 οδηγεί στην αποακετυλίωση του NF-κB και σε καταστολή της φλεγμονής. Φάρμακα όπως η ρεσβερατρόλη ενισχύουν το παραπάνω μονοπάτι και βοηθούν στην αποκατάσταση της νευρικής βλάβης οδηγώντας τα κύτταρα της φλεγμονής εγκαίρως σε απόπτωση^[130,139]. Στις επιγενετικές αυτές τροποποιήσεις επιδρά και το βαλπροϊκό οξύ και ελαττώνει τη φλεγμονή στο νωτιαίο μυελό μετά από κάκωση^[150].

Παρά την πρόοδο στην ανεύρεση κάποιων σηματοδοτικών μονοπατιών που σχετίζονται με τον NF-κB, ο ακριβής παθοφυσιολογικός ρόλος του δεν έχει εξιχνιαστεί πλήρως. Οι μηχανισμοί που περιγράφηκαν πιο πάνω ενέχονται σε ποικιλία κυτταρικών διεργασιών

που ξεκινούν μετά την κάκωση του νωτιαίου μυελού και αλληλοδιαπλέκονται σε μεγάλο βαθμό:

- Είναι γνωστό ότι ο NF-κΒ διευκολύνει τη φλεγμονή ρυθμίζοντας τη χημειοταξία των φλεγμονωδών κυττάρων και τη μεταξύ τους επικοινωνία^[42].
- Επιπλέον, οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS) και αζώτου (NOS) ενεργοποιούν τον NF-κΒ και συντηρούν τη φλεγμονή στο νωτιαίο μυελό αποτρέποντας την αυτοφαγία και την απόπτωση^[140,141]. Η υποβολή πειραματοζώων σε κερωτική δίαιτα (υψηλά λιπαρά, χαμηλοί υδατάνθρακες, μέτρια ποσότητα πρωτεϊνών) περιορίζει το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή από την 4η εβδομάδα μετά την κάκωση, επιδρώντας σε μονοπάτια που εμπλέκουν τον NF-κΒ^[151].
- Οι διαδικασίες του κυτταρικού θανάτου ρυθμίζονται σε μεγάλο βαθμό από τον TNF-α και από τον παράγοντα TWEAK^[135] μέσω ενδοκυττάρων διαδικασιών που εμπλέκουν τον NF-κΒ και το σύμπλεγμα RIPK1/κασπάση 8 (απόπτωση) ή το σύμπλεγμα RIPK1/RIPK3/MLKL (νεκρόπτωση)^[142]. Φάρμακα, όπως το φυτικό Paeoniflorin^[152], επιδρούν στις παραπάνω διαδικασίες μέσω αναστολής του NF-κΒ και ασκούν νευροπροστατευτική δράση. Άλλα μόρια, όπως το DUSP19 αναστέλλουν την απόπτωση και ενισχύουν τη μεταγραφική δραστηριότητα του NF-κΒ αποτελώντας δυνητικούς στόχους για μελλοντικές θεραπείες^[153].
- Τέλος, ο NF-κΒ μέσω του TLR μονοπατιού των πρόδρομων ολιγοδενδροκυττάρων (OPCs) ρυθμίζει την επαναμυελίνωση των νευραξόνων μέσω^[145].

Συμπερασματικά, ο μεταγραφικός παράγοντας NF-κΒ είναι ένα κομβικό ρυθμιστικό μόριο στην αποκατάσταση της βλάβης στο νωτιαίο μυελό μετά από κάκωση και ασκεί τη δράση του σε πολλές φυσιολογικές ενδοκυττάρειες οδούς που συχνά διαπλέκονται μεταξύ τους. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες που θα αποσαφηνίσουν τους μηχανισμούς αυτού και θα αποκαλύψουν μόρια-στόχους για φαρμακευτική παρέμβαση που θα αποσκοπεί στη βελτίωση της νευρολογικής εικόνας των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tator CH; Update on the Pathophysiology and Pathology of Acute Spinal Cord Injury; Brain Pathology 1995; 5:407-413
2. Sekhon LHS, Fehlings MG; Epidemiology, Demographics, and Pathophysiology of Acute Spinal Cord Injury; Spine 2001; 26(24S).
3. Stripling TE; The cost of economic consequences of traumatic spinal cord injury; Paraplegia News 1990; 8:50–4.
4. Furlan J, Sakakibara B, Miller W, et al; Global Incidence and Prevalence of Traumatic Spinal Cord Injury; The Canadian journal of neurological sciences-Le journal canadien des sciences neurologiques 2013; 40:456-464.
5. Witiw CD, Fehlings MG; Acute Spinal Cord Injury, Clinical Spine Surgery 2015; 28(6).
6. Kraus JF, Franti CE, Riggins RS, et al. Incidence of traumatic spinal cord lesions; J Chronic Dis 1975; 28:471–92.
7. Griffin MR, O’Fallon WM, Opitz JL, et al; Mortality, survival and prevalence: Traumatic spinal cord injury in Olmsted County, Minnesota, 1935–1981; J Chronic Dis 1985; 38:643–53.
8. NSCISC, Spinal Cord Injury Facts and Figures at a Glance, 2019 SCI Data Sheet, <https://www.nscisc.uab.edu/Public/Facts%20and%20Figures%202019%20-%20Final.pdf> (accessed 22/3/20).
9. Griffin MR, Opitz JL, Kurland LT, et al; Traumatic spinal cord injury in Olmsted County, Minnesota, 1935–1981; Am J Epidemiol 1985; 121:884 –95.
10. Lee BB, Cripps RA, Fitzharris M, et al; The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: update 2011, global incidence rate; Spinal Cord 2014; 52:110–116.
11. Tator CH; Epidemiology and general characteristics of the spinal cord-injured patient. In: Tator CH, Benzel EC, eds. Contemporary Management of Spinal Cord Injury: From Impact to Rehabilitation, 3rd ed. Park Ridge, IL: American Association of Neurological Surgeons, 2000:15–9.
12. Lee BB, Cripps RA, Fitzharris M, et al; The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: update 2011, global incidence rate; Spinal Cord 2014; 52:110–116.

13. Tator CH, Duncan EG, Edmonds VE, et al; Changes in epidemiology of acute spinal cord injury from 1947 to 1981; *Surg Neurol* 1993;40:207–15.
14. Tator CH; Spine-spinal cord relationships in spinal cord trauma; *Clin Neurosurg* 1983;30:479 –94.
15. DeVivo MJ, Kartus PL, Stover SL, et al; Cause of death for patients with spinal cord injuries; *Arch Intern Med* 1989;149:1761– 6.
16. Meguro K, Tator CH; Effect of multiple trauma on mortality and neurological recovery after spinal cord or cauda equina injury; *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1988;28:34–41.
17. Meinecke FW; Pelvis and limb injuries in patients with recent spinal cord injuries; *Proc Veterans Admin Spinal Cord Inj Conf* 1973; 205–13.
18. Burney RE, Maio RF, Maynard F, et al; Incidence, characteristics, and outcome of spinal cord injury at trauma centers in North America; *Arch Surg* 1993;128:596 –9.
19. Kraus JF; Injury to the head and spinal cord: The epidemiological relevance of the medical literature published from 1960 to 1978; *J Neurosurg* 1980; (suppl):S3–10.
20. Buchanan LE, Ditunno JF Jr, Osterholm JL, et al; Spinal cord injury: A ten-year report; *Pa Med* 1990;93:36 –9.
21. Stripling TE; The cost of economic consequences of traumatic spinal cord injury; *Paraplegia News* 1990;8:50–4.
22. Ahn H, Lewis R, Santos A, et al; Forecasting Financial Resources for Future Traumatic Spinal Cord Injury Care Using Simulation Modeling; *J Neurotrauma* 2017; 34(20):2917–2923
23. Divanoglou A, Levi R; Incidence of traumatic spinal cord injury in Thessaloniki, Greece and Stockholm, Sweden: a prospective population-based study; *Spinal Cord* 2009;47:796–801
24. RapidiC.A, Kyriakides A; People with Spinal Cord Injury in Greece; *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2017; 96:S71-S73.
25. Rapidi CA, Stavrianou A, Kyriakides AE; Rehabilitation of patients with spinal cord injury in Greece.; Paper presented at: 53rd Annual Scientific Meeting of ISCoS, 2014, Maastricht; abstract book p. 81.

26. Hassannejad Z, Sharif-Alhoseini M, Shakouri-Motlagh A, et al; Potential variables affecting the quality of animal studies regarding pathophysiology of traumatic spinal cord injuries; *Spinal Cord* 2015; 54: 579–583.
27. Sharif-Alhoseini M, Khormali M, Rezaei M, et al; Animal models of spinal cord injury: a systematic review; *Spinal Cord* 2017; 55:714–721.
28. Kundi S, Bicknell R, Ahmed Z; Spinal cord injury: current mammalian models; *Am J Neurosci* 2013; 4: 1–12.
29. Sharif-Alhoseini M, Rahimi-Movaghar V; 10. Animal Models in Traumatic Spinal Cord Injury; IN: *Topics in Paraplegia*, ed. Dionyssiotis Y; 209–228; Published by: InTechOpen, 2014; ISBN: 978-953-51-7215-4.
30. Wilkinson MD, Dumontier M, Aalbersberg IJJ, et al; The FAIR guiding principles for scientific data management and stewardship; *Sci. Data* 2016; 3, 160018.
31. Biering-Sørensen F, Alai S, Anderson K, et al; Common data elements for spinal cord injury clinical research: a National Institute for Neurological Disorders and Stroke project; *Spinal Cord* 2015; 53:265–277.
32. Young, W; Spinal cord contusion models; *Prog. Brain Res* 2002; 137:231–255.
33. Landis SC, Amara SG, Asadullah K, et al; A call for transparent reporting to optimize the predictive value of preclinical research; *Nature* 2012; 490:187–191.
34. Nielson JL, Guandique CF, Liu AW, et al; Development of a database for translational spinal cord injury research; *J. Neurotrauma* 2014; 31:1789–1799.
35. Callahan A, Abeyruwan SW, Al-Ali H, et al; RegenBase: a knowledge base of spinal cord injury biology for translational research; *Database* 2016.
36. Lammertse DP; Clinical trials in spinal cord injury: lessons learned on the path to translation. The 2011 International Spinal Cord Society Sir Ludwig Guttmann lecture; *Spinal Cord* 2013; 51:2–9.
37. Callahan A, Anderson KD, Beattie MS, et al; Developing a data sharing community for spinal cord injury research; *Exp Neurol* 2017; 295:135–143.
38. Christopher A, Satoshi N, Lindsay T, et al; Traumatic Spinal Cord Injury—Repair and Regeneration; *Neurosurgery*, Volume 80, Issue 3S, March 2017, Pages S9–S22.
39. Dumont RJ, Okonkwo DO, Verma S, et al. Acute spinal cord injury, part I: pathophysiologic mechanisms; *Clin Neuropharmacol* 2001; 24:254–64.

40. Choo AM, Liu J, Liu Z, et al; Modeling spinal cord contusion, dislocation, and distraction: characterization of vertebral clamps, injury severities, and node of Ranvier deformations; *J Neurosci Methods*2009; 181:6–17.
41. Szufflita NS, Neal CJ, Rosner MK, et al; Spine injuries sustained by U.S. military personnel in combat are different from non-combat spine injuries; *Mil Med*2016; 181:1314–23.
42. Alizadeh A, Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S; Traumatic Spinal Cord Injury: An Overview of Pathophysiology, Models and Acute Injury Mechanisms; *Frontiers in Neurology* 2019;10:282.
43. Alfred Reginald A; Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column; *JAMA*1911; 57:878– 80.
44. Couillard-Despres S, Vogl M; Pathophysiology of traumatic spinal cord injury; In: Rupp R, Weidner N., Tansey K, editors; *Neurological Aspects of Spinal Cord Injury*; Switzerland: Springer International Publishing; 2017.
45. Tator CH, Koyanagil; Vascular mechanisms in the pathophysiology of human spinal cord injury; *J Neurosurg*1997; 86:483–92.
46. Hayashi N, Green BA, Mora J, et al; Simultaneous measurement of local blood flow and tissue oxygen in rat spinal cord; *Neurol Res*1983; 5:49–58.
47. Anwar MA, Al Shehabi TS, Eid AH; Inflammogenesis of secondary spinal cord injury; *Front Cell Neurosci*2016; 10:98.
48. Karadottir R, Attwell, D; Neurotransmitter receptors in the life and death of oligodendrocytes. *Neuroscience* 2007; 145:1426–38.
49. Panter SS, Yum SW, Faden AI; Alteration in extracellular amino acids after traumatic spinal cord injury.; *Ann Neurol*1990; 27:96–9.
50. Wada S, Yone K, Ishidou Y, et al. Apoptosis following spinal cord injury in rats and preventative effect of N-methyl-D-aspartate receptor antagonist; *J Neurosurg*1999; 91(1 Suppl.):98–104.
51. Pivovarova NB, Andrews SB; Calcium-dependent mitochondrial function and dysfunction in neurons; *FEBS J*2010; 277:3622–36.
52. Duchen MR; Mitochondria, calcium-dependent neuronal death and neurodegenerative disease; *Pflugers Arch*2012; 464:111–21.

53. Faden AI, Simon RP; A potential role for excitotoxins in the pathophysiology of spinal cord injury; *Ann Neurol*1988; 23:623–6.
54. Starkov AA, Chinopoulos C, Fiskum G; Mitochondrial calcium and oxidative stress as mediators of ischemic brain injury; *Cell Calcium*2004; 36:257–64.
55. Li S, Stys PK; Na(+)-K(+)-ATPase inhibition and depolarization induce glutamate release via reverse Na(+)-dependent transport in spinal cord white matter; *Neuroscience*2001; 107:675–83.
56. Stys PK, Waxman SG, Ransom BR; Ionic mechanisms of anoxic injury in mammalian CNS white matter: role of Na⁺ channels and Na(+)-Ca²⁺ exchanger; *Neurosci J*1992; 12:430–9.
57. Reithmeier RA; Mammalian exchangers and co-transporters; *Curr Opin Cell Biol* 1994; 6:583–94.
58. Shimizu EN, Seifert JL, Johnson KJ, et al; Prophylactic riluzole attenuates oxidative stress damage in spinal cord distraction; *J Neurotrauma*2018; 35:1319–28.
59. Hall ED; Antioxidant therapies for acute spinal cord injury; *Neurotherapeutics* 2011; 8:152–67.
60. Hall ED; Chapter 6: The contributing role of lipid peroxidation and protein oxidation in the course of CNS injury neurodegeneration and neuroprotection: an overview; In: Kobeissy FH, editor. *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects*. Boca Raton; FL: CRC Press; Taylor & Francis 2015.
61. Springer JE, Azbill RD, Mark RJ, et al; 4-hydroxynonenal, a lipid peroxidation product, rapidly accumulates following traumatic spinal cord injury and inhibits glutamate uptake; *J Neurochem*1997; 68:2469–76.
62. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, et al; Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury; *Pharmacol Rev*2001; 53:135–59.
63. Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, et al; Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012; *Cell Death Differ*2012; 19:107–20.

64. Juliet PA, Frost EE, Balasubramaniam J, et al; Toxic effect of blood components on perinatal rat subventricular zone cells and oligodendrocyte precursor cell proliferation, differentiation and migration in culture; *J Neurochem*2009; 109:1285–99.
65. Beattie MS, Farooqui AA, Bresnahan JC; Review of current evidence for apoptosis after spinal cord injury; *J Neurotrauma*2000; 17:915–25.
66. Fujikawa DG, Shinmei SS, Cai B; Kainic acid-induced seizures produce necrotic, not apoptotic, neurons with internucleosomal DNA cleavage: implications for programmed cell death mechanisms; *Neuroscience* 2000; 98:41–53.
67. Liu M, Wu W, Li H, et al. Necroptosis, a novel type of programmed cell death, contributes to early neural cells damage after spinal cord injury in adult mice; *J Spinal Cord Med*2015; 38:745–53.
68. Dunai Z, Bauer PI, Mihalik, R; Necroptosis: biochemical, physiological and pathological aspects;*Pathol Oncol Res*2011; 17:791–800.
69. Liu XZ, Xu XM, Hu R, et al. Neuronal and glial apoptosis after traumatic spinal cord injury; *J Neurosci*1997; 17:5395–406.
70. Elmore S; Apoptosis: a review of programmed cell death;*Toxicol Pathol*2007; 35:495–516.
71. Zhang N, Yin Y, Xu SJ, et al; Inflammation & apoptosis in spinal cord injury;*Indian J Med Res*2012; 135:287–96.
72. Liu Y, Levine B; Autosis and autophagic cell death: the dark side of autophagy; *Cell Death Differ*2015; 22:367–76.
73. Mizushima N, Komatsu M; Autophagy: renovation of cells and tissues; *Cell* 2011; 147:728–41.
74. Winslow AR, Rubinsztein DC; Autophagy in neurodegeneration and development; *Biochim Biophys Acta* 2008; 1782:723–9.
75. He M, Ding Y, Chu C, et al; Autophagy induction stabilizes microtubules and promotes axon regeneration after spinal cord injury;*Proc Natl Acad Sci USA*2016; 113:11324–9.
76. Donnelly DJ, Popovich PG; Inflammation and its role in neuroprotection, axonal regeneration and functional recovery after spinal cord injury; *Exp Neurol*2008; 209:378–88.

77. Beck KD, Nguyen HX, Galvan MD, et al; Quantitative analysis of cellular inflammation after traumatic spinal cord injury: evidence for a multiphasic inflammatory response in the acute to chronic environment; *Brain*2010; 133(Pt 2):433–47.
78. Colombo E, Farina C; Astrocytes: key regulators of neuroinflammation; *Trends Immunol*2016; 37:608–20.
79. Pineau I, Sun L, Bastien D, et al; Astrocytes initiate inflammation in the injured mouse spinal cord by promoting the entry of neutrophils and inflammatory monocytes in an IL-1 receptor/MyD88-dependent fashion; *Brain Behav Immun*2010; 24:540–53.
80. Zamanian JL, Xu L, Foo LC, et al; Genomic analysis of reactive astrogliosis; *J Neurosci*2012; 32:6391–410.
81. Haroon F, Drogemuller K, Handel U, et al; Gp130-dependent astrocytic survival is critical for the control of autoimmune central nervous system inflammation; *J Immunol*2011; 186:6521–31.
82. Cho ML, Min SY, Chang SH, et al; Transforming growth factor beta 1(TGF-beta1) down-regulates TNFalpha-induced RANTES production in rheumatoid synovial fibroblasts through NF-kappaB-mediated transcriptional repression; *Immunol Lett*2006; 105:159–66.
83. Okada S, Nakamura M, Katoh H, et al; Conditional ablation of Stat3 or Socs3 discloses a dual role of reactive astrocytes after spinal cord injury; *Nat Med*2006; 12:829–834.
84. Colombo E, Di Dario M, Capitolo E, et al; Fingolimod may support neuroprotection via blockade of astrocyte nitric oxide; *Ann Neurol*2014; 76:325–37.
85. Neirinckx V, Coste C, Franzen R, et al; Neutrophil contribution to spinal cord injury and repair; *J Neuroinflammation*2014; 11:150.
86. Schroder AK, von der Ohe M, Kolling U, et al; Polymorphonuclear leucocytes selectively produce anti-inflammatory interleukin-1 receptor antagonist and chemokines, but fail to produce pro-inflammatory mediators; *Immunology*2006; 119:317–27.
87. Stirling DP, Liu S, Kubes P, et al; Depletion of Ly6G/Gr-1 leukocytes after spinal cord injury in mice alters wound healing and worsens neurological outcome; *J Neurosci*2009; 29:753–64.

88. Greenhalgh AD, David S; Differences in the phagocytic response of microglia and peripheral macrophages after spinal cord injury and its effects on cell death; *J Neurosci*2014; 34:6316–22.
89. Zhou X, He X, Ren Y; Function of microglia and macrophages in secondary damage after spinal cord injury; *Neural Regen Res*2014; 9:1787–95.
90. David S, Kroner A; Repertoire of microglial and macrophage responses after spinal cord injury; *Nat Rev Neurosci*2011; 12:388–99.
91. Elkabes S, DiCicco-Bloom EM, Black IB; Brain microglia/macrophages express neurotrophins that selectively regulate microglial proliferation and function; *J Neurosci*1996; 16:2508–21.
92. Chamak B, Morandi V, Mallat M; Brain macrophages stimulate neurite growth and regeneration by secreting thrombospondin; *J Neurosci Res*1994; 38:221–33.
93. David S, Greenhalgh AD, Kroner A; Macrophage and microglial plasticity in the injured spinal cord; *Neuroscience*2015; 307:311–8.
94. Kroner A, Greenhalgh AD, Zarruk JG, et al; TNF and increased intracellular iron alter macrophage polarization to a detrimental M1 phenotype in the injured spinal cord; *Neuron*2014; 83:1098–116.
95. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, et al; Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines; *Immunity*2014; 41:14–20.
96. Busch SA, Horn KP, Silver DJ, et al; Overcoming macrophage-mediated axonal dieback following CNS injury; *Neurosci J*2009; 29:9967–76.
97. Hata K, Fujitani M, Yasuda Y, et al; RGMa inhibition promotes axonal growth and recovery after spinal cord injury; *J Cell Biol*2006; 173:47–58.
98. Dyck S, Kataria H, Alizadeh A, et al; Perturbing chondroitin sulfate proteoglycan signaling through LAR and PTPsigma receptors promotes a beneficial inflammatory response following spinal cord injury; *J Neuroinflammation*2018; 15:90.
99. Thompson CD, Zurko JC, Hanna BF, et al; The therapeutic role of interleukin-10 after spinal cord injury.; *J Neurotrauma* 2013; 30(15):1311-24
100. Lech M, Anders HJ; Macrophages and fibrosis: how resident and infiltrating mononuclear phagocytes orchestrate all phases of tissue injury and repair; *Biochim Biophys Acta*2013; 1832:989–97.

101. Jones TB, Basso DM, Sodhi A, et al; Pathological CNS autoimmune disease triggered by traumatic spinal cord injury: implications for autoimmune vaccine therapy; *J Neurosci*2002; 22:2690–700.
102. Potas JR, Zheng Y, Moussa C, et al; Augmented locomotor recovery after spinal cord injury in the athymic nude rat; *J Neurotrauma*2006; 23:660–73.
103. Walsh JT, Zheng J, Smirnov I, et al; Regulatory T cells in central nervous system injury: a double-edged sword; *J Immunol*2014; 193:5013–22.
104. Ankeny DP, Guan Z, Popovich PG; B cells produce pathogenic antibodies and impair recovery after spinal cord injury in mice; *J Clin Invest*2009; 119:2990–9.
105. Lund FE, Randall TD; Effector and regulatory B cells: modulators of CD4+ T cell immunity; *Nat Rev Immunol*2010; 10:236–47.
106. Ankeny DP, Popovich PG; B cells and autoantibodies: complex roles in CNS injury; *Trends Immunol*2010; 31:332–8.
107. Kahn NN, Bauman WA, Sinha AK; Appearance of a novel prostacyclin receptor antibody and duration of spinal cord injury; *J Spinal Cord Med*2005; 28:97–102.
108. Soderblom C, Luo X, Blumenthal E, et al; Perivascular fibroblasts form the fibrotic scar after contusive spinal cord injury; *J Neurosci*2013; 33:13882–7.
109. Cregg JM, DePaul MA, Filous AR, et al; Functional regeneration beyond the glial scar; *Exp Neurol*2014; 253:197–207.
110. Adams KL, Gallo V; The diversity and disparity of the glial scar; *Nat Neurosci*2018; 21:9–15.
111. Wells JE, Rice TK, Nuttall RK, et al; An adverse role for matrix metalloproteinase 12 after spinal cord injury in mice; *J Neurosci*2003; 23:10107–15.
112. Goritz C, Dias DO, Tomilin N, et al; A pericyte origin of spinal cord scar tissue; *Science*2011; 333:238–42.
113. Dyck SM, Alizadeh A, Santhosh KT, et al; Chondroitin sulfate proteoglycans negatively modulate spinal cord neural precursor cells by signaling through LAR and RPTPsigma and modulation of the Rho/ROCK Pathway; *Stem Cells*2015; 33:2550–63.
114. Barnabe-Heider F, Goritz C, Sabelstrom H, et al; Origin of new glial cells in intact and injured adult spinal cord; *Cell Stem Cell*2010; 7:470–82.

115. Barrett CP, Guth L, Donati EJ, et al; Astroglial reaction in the gray matter lumbar segments after midthoracic transection of the adult rat spinal cord; *Exp Neurol*1981; 73:365–77.
116. Wanner IB, Anderson MA, Song B, et al; Glial scar borders are formed by newly proliferated, elongated astrocytes that interact to corral inflammatory and fibrotic cells via STAT3- dependent mechanisms after spinal cord injury; *J Neurosci*2013; 33:12870– 86.
117. Faulkner JR, Herrmann JE, Woo MJ, et al; Reactive astrocytes protect tissue and preserve function after spinal cord injury; *J Neurosci*2004; 24:2143–55.
118. Herrmann JE, Imura T, Qi BJ, et al; STAT3 is a critical regulator of astrogliosis and scar formation after spinal cord injury; *Neurosci J*2008; 28:7231–43.
119. Wiese S, Karus M, Faissner A; Astrocytes as a source for extracellular matrix molecules and cytokines; *Front Pharmacol*2012; 3:120.
120. Asher RA, Morgenstern DA, Shearer MC, et al; Versican is upregulated in CNS injury and is a product of oligodendrocyte lineage cells; *Neurosci J*2002; 22:2225–36.
121. Buss A, Pech K, Kakulas BA, et al; NG2 and phosphacan are present in the astroglial scar after human traumatic spinal cord injury; *BMC Neurol*2009; 9:32.
122. Jahan N, Hannila SS; Transforming growth factor β -induced expression of chondroitin sulfate proteoglycans is mediated through non-Smad signaling pathways; *Exp Neurol*2014; 263:372–84.
123. Lau LW, Keough MB, Haylock-Jacobs S, et al; Chondroitin sulfate proteoglycans in demyelinated lesions impair remyelination; *Ann Neurol*2012; 72:419–32.
124. Carter LM, McMahon SB, Bradbury EJ; Delayed treatment with chondroitinase ABC reverses chronic atrophy of rubrospinal neurons following spinal cord injury; *Exp Neurol*2011; 228:149–56.
125. Karimi-Abdolrezaee S, Billakanti R; Reactive astrogliosis after spinal cord injury- beneficial and detrimental effects; *Mol Neurobiol*2012; 46:251–64.
126. Aoki E, Yano R, Yokoyama H, et al; Role of nuclear transcription factor kappa b (nf-kappab) for mptp (1-methyl-4-phenyl-1, 2,3, 6-tetrahydropyridine)-induced apoptosis in nigral neurons of mice; *Exp Mol Pathol* 2009;86:57-64.

127. AhnKS, AggarwalBB; Transcription factor NF- κ B: a sensor for smoke and stress signals; *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005; 1056, 218–233.
128. O’DeaEL, BarkenD, Peralta RQ, et al; A homeostatic model of IkappaB metabolism to control constitutive NF-kappaB activity; *Mol. Syst. Biol.* 2007; 3:111.
129. Jiang X, Yu M, Ou Y, et al; Downregulation of USP4 promotes activation of microglia and subsequent neuronal inflammation in rat spinal cord after injury; *Neurochem Res* 2017; 42(11):3245–53.
130. Leus NG, Zwinderman MR, Dekker FJ; Histone deacetylase 3 (HDAC 3) as emerging drug target in NF-kappaB-mediated inflammation; *Curr Opin Chem Biol* 2016;33:160–8.
131. BareyreFM, Schwab ME; Inflammation, degeneration and regeneration in the injured spinal cord: insights from DNA microarrays; *Trends Neurosci* 2003; 26, 555–563
132. Kawai T, Akira S; The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors; *Nat. Immunol.* 2010; 11:373–384.
133. Vereecke L, Beyaert R, van Loo G; The ubiquitin-editing enzyme A20 (TNFAIP3) is a central regulator of immunopathology; *Trends in Immunology* 2009;30(8):383-391.
134. Brasier AR; The NF-kappaB regulatory network; *Cardiovasc. Toxicol.* 2006; 6:111–130.
135. XuJ, He J, HeH, et al; TWEAK-Fn14 influences neurogenesis status via modulating NF- κ B in mice with spinal cord injury; *Mol. Neurobiol.* 2016; 54:7497–7506.
136. Deng G, Gao Y, Cen Z, et al; miR-136-5p Regulates the Inflammatory Response by Targeting the IKK β /NF- κ B/A20 Pathway After Spinal Cord Injury; *Cell Physiol Biochem* 2018;50:512-524.
137. ZhouW, Yuan T, Gao Y, et al; IL-1 β -induces NF- κ B and upregulates microRNA-372 to inhibit spinal cord injury recovery; *J. Neurophysiol.* 2017; 117:2282–2291.
138. SunX, Wang X, Chen T, et al; Myelin activates FAK/Akt/NF-kappaB pathways and provokes CR3-dependent inflammatory response in murine system; *PLoS One* 2010; 5:e9380.

139. Yeung F, HobergJE, Ramsey CS, et al; Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase; *EMBO J* 2004; 23:2369–2380.
140. KamataH, HondaS, MaedaS, et al; Reactive oxygen species promote TNFalpha-induced death and sustained JNK activation by inhibiting MAP kinase phosphatases; *Cell* 2005; 120:649–661.
141. Kaminsky VO, ZhivotovskyB; Free radicals in cross talk between autophagy and apoptosis; *AntioxidRedox Signal* 2014; 21:86–102.
142. DondelingerY, Aguilera MA, GoossensV, et al; RIPK3 contributes to TNFR1-mediated RIPK1 kinase-dependent apoptosis in conditions of cIAP1/2 depletion or TAK1 kinase inhibition; *Cell Death Differ.* 2013; 20:1381–1392.
143. Xu L, Botchway BOA, Zhang S, et al; Inhibition of NF-κB Signaling Pathway by Resveratrol Improves Spinal Cord Injury; *Frontiers in Neuroscience* 2018;12:690.
144. Blank T, Prinz M; NF-κB signaling regulates myelination in the CNS; *Front. Mol. Neurosci.* 2014; 7:47.
145. ChurchJS, MilichLM, Lerch JK, et al; E6020, a synthetic TLR4 agonist, accelerates myelin debris clearance, Schwann cell infiltration, and remyelination in the rat spinal cord; *Glia* 2017; 65:883–899.
146. Chen D, Pan D, Tang S, et al; Administration of chlorogenic acid alleviates spinal cord injury via TLR4/NF-κB and p38 signaling pathway anti-inflammatory activity; *Molecular Medicine Reports* 2018; 17(1): 1340-1346.
147. Sun L, Zhao L, Pinpin L, et al;Effect of hyperbaric oxygen therapy on HMGB1/NF-κB expression and prognosis of acute spinal cord injury: A randomized clinical trial;*Neuroscience Letters* 2019; 692:47-52.
148. Zhou H-J, Wang L-Q, Wang D-B, et al; Long noncoding RNA MALAT1 contributes to inflammatory response of microglia following spinal cord injury via the modulation of a miR-199b/IKKβ/NF-κB signaling pathway; *American Journal of Physiology-Cell Physiology*2018; 315(1):C52–61.
149. Huang Y, Zhu N, Chen T, et al; Triptolide Suppressed the Microglia Activation to Improve Spinal Cord Injury Through miR-96/IKKβ/NF-κB Pathway; *Spine* 2019;44(12).

150. Chen S, Ye J, Chen X, et al; Valproic acid attenuates traumatic spinal cord injury-induced inflammation via STAT1 and NF- κ B pathway dependent of HDAC3; *J Neuroinflammation* 2018; 15:150.
151. Yao L, Yan-Yan Y, Mou-WangZ, et al; Ketogenic diet attenuates oxidative stress and inflammation after spinal cord injury by activating Nrf2 and suppressing the NF- κ B signaling pathways; *Neuroscience Letters* 2018; 683:13-18.
152. Wang B, Dai W, Shi L, et al; Neuroprotection by Paeoniflorin against Nuclear Factor Kappa B-Induced Neuroinflammation on Spinal Cord Injury; *BioMed Research International* 2018; 2018:9865403.
153. Xie X-K, Xu Z-K, Xu K, et al; DUSP19 mediates spinal cord injury-induced apoptosis and inflammation in mouse primary microglia cells via the NF- κ B signaling pathway; *Neurological Research* 2020; 42(1):31–8.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

A. Σύστημα ASIA για τη βαθμονόμηση της καταλειπόμενης νευρολογικής βλάβης μετά από οξεία κάκωση του νωτιαίου μυελού

Patient Name _____
 Examiner Name _____ Date/Time of Exam _____

ASIA INTERNATIONAL STANDARDS FOR NEUROLOGICAL CLASSIFICATION OF SPINAL CORD INJURY **ISCO**

MOTOR
 KEY MUSCLES (scored on reverse side)

C5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Elbow flexors
C6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Wrist extensors
C7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Elbow extensors
C8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Finger flexors (distal phalanx of middle finger)
T1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Finger abductors (palm finger)

UPPER LIMB TOTAL (MAXIMUM) + =
 (25) (25) (50)

SENSORY
 KEY SENSORY POINTS

0 = absent
 1 = altered
 2 = normal
 NT = not testable

Light Touch: R L R L
 Pin Prick: R L R L

TOTALS: (56) (56) (56) (56) =

NEUROLOGICAL LEVEL: _____
 SINGLE NEUROLOGICAL LEVEL: _____

COMPLETE OR INCOMPLETE?
 Incomplete = Any sensory or motor function in S4-S5

ASIA IMPAIRMENT SCALE (AIS)

ZONE OF PARTIAL PRESERVATION: _____
 Most caudal level with any innervation

SENSORY MOTOR: R L

This form may be copied freely but should not be altered without permission from the American Spinal Injury Association. REV 08/11

Muscle Function Grading

- 0 = total paralysis
- 1 = palpable or visible contraction
- 2 = active movement, full range of motion (ROM) with gravity eliminated
- 3 = active movement, full ROM against gravity
- 4 = active movement, full ROM against gravity and moderate resistance in a muscle specific position.
- 5 = (normal) active movement, full ROM against gravity and full resistance in a muscle specific position expected from an otherwise unimpaired person.
- 5* = (normal) active movement, full ROM against gravity and sufficient resistance to be considered normal if identified inhibiting factors (i.e. pain, disuse) were not present.
- NT = not testable (i.e. due to immobilization, severe pain such that the patient cannot be graded, amputation of limb, or contracture of >50% of the range of motion).

ASIA Impairment (AIS) Scale

- A = Complete.** No sensory or motor function is preserved in the sacral segments S4-S5.
- B = Sensory Incomplete.** Sensory but not motor function is preserved below the neurological level and includes the sacral segments S4-S5 (light touch, pin prick at S4-S5; or deep anal pressure (DAP)), AND no motor function is preserved more than three levels below the motor level on either side of the body.
- C = Motor Incomplete.** Motor function is preserved below the neurological level**, and more than half of key muscle functions below the single neurological level of injury (NLI) have a muscle grade less than 3 (Grades 0-2).
- D = Motor Incomplete.** Motor function is preserved below the neurological level**, and at least half (half or more) of key muscle functions below the NLI have a muscle grade ≥ 3 .
- E = Normal.** If sensation and motor function as tested with the ISNCSCI are graded as normal in all segments, and the patient had prior deficits, then the AIS grade is E. Someone without an initial SCI does not receive an AIS grade.

**For an individual to receive a grade of C or D, i.e. motor incomplete status, they must have either (1) voluntary anal sphincter contractions or (2) sacral sensory sparing with sparing of motor function more than three levels below the motor level for that side of the body. The Standards at this time allow even non-key muscle function more than 3 levels below the motor level to be used in determining motor incomplete status (AIS B versus C).

NOTE: When assessing the extent of motor sparing below the level for distinguishing between AIS B and C, the *weaker* level on each side is used, whereas to differentiate between AIS C and D (based on proportion of key muscle functions with strength grade 3 or greater) the *single neurological level* is used.

Steps in Classification

The following order is recommended in determining the classification of individuals with SCI.

1. Determine sensory levels for right and left sides.
2. Determine motor levels for right and left sides.
Note: In regions where there is no response to test, the motor level is presumed to be the same as the sensory level, if testable motor function above that level is also normal.
3. Determine the single neurological level.
This is the lowest segment where motor and sensory function is normal on both sides, and is the most cephalad of the sensory and motor levels determined in steps 1 and 2.
4. Determine whether the injury is Complete or Incomplete. (i.e. absence or presence of sacral sparing)
If voluntary anal contraction = No AND all S4-S5 sensory scores = 0 AND deep anal pressure = No, then injury is COMPLETE. Otherwise, injury is Incomplete.
5. Determine ASIA Impairment Scale (AIS) Grade:
If injury Complete? NO → **NO**
If injury motor incomplete? YES → **NO** (Yes=voluntary anal contraction OR motor function more than three levels below the motor level on a given side, if the patient has sensory incomplete classification)
Are at least half of the key muscles below the single neurological level graded 3 or better? NO → **AIS=C** YES → **AIS=D**
If sensation and motor function is normal in all segments, AIS=E
Note: AIS E is used in follow-up testing when an individual with a documented SCI has recovered normal function. If at initial testing no deficits are found, the individual is neurologically intact; the ASIA Impairment Scale does not apply.