



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ- ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-**

**ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ**

**ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΑΣΚΗΣΗ, ΕΡΓΟΣΠΡΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**



## **ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Τραυματισμοί και αποκατάσταση: Επιστημονική Βάση**

**ΓΙΩΡΓΟΣ ΜΠΟΥΖΑΣ**

**A.M.: 00178**

**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ**

### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Κωστόπουλος Νικόλαος, Αναπληρωτής Καθηγητής (Επιβλέπων Καθηγητής)

Δανιήλ Ζωή, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής

Μητροτάσιος Μιχαήλ, Λέκτορας ΣΕΦΑΑ-ΕΚΠΑ



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ- ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-  
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ  
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΑΣΚΗΣΗ, ΕΡΓΟΣΠΡΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»



## **Injuries and rehabilitation: scientific basis**

## Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	σελ. 4
Περίληψη – Abstract	σελ. 5-6
Εισαγωγή	σελ. 7-8
<b>Γενικό Μέρος</b>	
1.0 Επιδημιολογία και Παθολογία	σελ. 9-12
2.0 Συχνότητα Τραυματισμών	σελ. 12-13
3.0 Παθοφυσιολογία των Τραυματισμών	σελ. 13-19
<b>Ειδικό Μέρος</b>	
4.0 Απόκριση στον τραυματισμό	σελ. 20-27
5.0 Κυτταρικά και Μοριακά Γεγονότα	σελ. 27-33
6.0 Επούλωση και επιδιόρθωση ιστών: Τενόντων και Συνδέσμων	σελ. 34-40
7.0 Συζήτηση – Συμπεράσματα	σελ. 41-48
8.0 Βιβλιογραφία	σελ. 49-51

## Ευχαριστίες

Τώρα που ολοκλήρωσα την έρευνά μου, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ Κωστόπουλο Νικόλαο, για την επιστημονική του καθοδήγηση, την συνεχή του υποστήριξη και τις πολλές υποδείξεις που μου έκανε. Επίσης, ευχαριστώ θερμά την καθηγήτρια Δανιήλ Ζωή και τον καθηγητή Μητροτάσιο Μιχαήλ για τις θετικές συμβουλές τους για να ολοκληρωθεί αυτή η έρευνα.

Με εκτίμηση,

Προς όλους

## Περίληψη

Οι τραυματισμοί μπορεί να είναι σκόπιμοι ή ακούσιοι. Οι σκόπιμοι τραυματισμοί μπορεί να είναι πράξεις βίας κατά άλλων ή αυτοτραυματισμοί κατά του ίδιου του ατόμου. Οι ακούσιοι τραυματισμοί μπορεί να είναι απρόβλεπτοι ή να προκαλούνται από αμέλεια. Οι πιο συνηθισμένοι τύποι ακούσιων τραυματισμών κατά σειρά είναι τα τροχαία ατυχήματα, οι πτώσεις, ο πνιγμός, τα εγκαύματα και η τυχαία δηλητηρίαση. Ορισμένοι τύποι τραυματισμών είναι συχνότεροι στις αναπτυσσόμενες ή στις αναπτυσσόμενες χώρες. Οι τροχαίοι τραυματισμοί είναι πιο πιθανό να σκοτώνουν πεζούς παρά οδηγούς στις αναπτυσσόμενες χώρες. Οι άνδρες έχουν διπλάσιες πιθανότητες να σκοτωθούν από τραυματισμό από ό,τι οι γυναίκες. Το 2013, 367.000 παιδιά κάτω των πέντε ετών πέθαναν από τραυματισμούς, έναντι 766.000 το 1990. Ο τραυματισμός αποτελεί, χωρίς αμφιβολία, ένα από τα σημαντικότερα εμπόδια στην του ανθρώπου. Πολύ λίγοι, αν υπάρχουν, άνθρωποι αποφεύγουν τους τραυματισμούς και φαίνεται ότι, ανεξάρτητα από την εμπειρία και την ικανότητα, όλα τα σωματικά ενεργά και μη άτομα είναι επιρρεπή σε τραυματισμούς σε κάποιο στάδιο της ζωής τους. Η ικανότητα να αντιστέκεται κανείς στον τραυματισμό και να αποκαθίσταται καλά όταν συμβαίνει τραυματισμός είναι θεμελιώδης για τη μακροζωία. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στην έννοια του πόνου και σε όλες τις διαστάσεις του, στην κοινωνική ευημερία του ατόμου και στις επιπτώσεις του τραυματισμού στην αυτοαντίληψη και στην λειτουργικότητα του ατόμου. Ο τραυματισμός προέρχεται από την ανάπτυξη μιας φλεγμονώδους αντίδρασης σε έναν τραυματισμό είναι πολύπλοκη και χρησιμοποιεί πολλά από τα συστήματα του σώματος για να μεσολαβήσει στον σκοπό της. Ο στόχος κάθε φλεγμονώδους αντίδρασης είναι η επίλυση της παθολογικής προσβολής και η αποκατάσταση της ανατομίας σε ένα επίπεδο φυσιολογικής λειτουργίας πανομοιότυπο ή σχεδόν πανομοιότυπο με την προ του τραυματισμού κατάσταση. Σκοπός της διατριβής είναι να παράσχει μια κατανόηση των σημερινών μας γνώσεων σχετικά με την πολύπλοκη φύση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών, οι οποίοι συμμετέχουν στον τραυματισμό.

Λέξεις κλειδιά: Τραυματισμός, Άνδρες, Γυναίκες, παθοφυσιολογία, φλεγμονή

## **Abstract**

Injuries can be intentional or unintentional. Intentional injuries can be acts of violence against others or self-injury against the individual. Unintentional injuries may be unforeseen or caused by negligence. The most common types of unintentional injuries, in order, are car accidents, falls, drowning, burns and accidental poisoning. Certain types of injuries are more common in developed or developing countries. Road traffic injuries are more likely to kill pedestrians than drivers in developing countries. Men are twice as likely to be killed by injury than women. In 2013, 367,000 children under five died from injuries, compared to 766,000 in 1990. Injury is, without doubt, one of the most significant barriers to human life. Very few, if any, people avoid injury and it seems that, regardless of experience and ability, all physically active and able-bodied people are prone to injury at some stage in their lives. The ability to resist injury and to recover well when injury occurs is fundamental to longevity. Particular attention needs to be paid to the concept of pain and all its dimensions, to the social well-being of the individual and to the impact of injury on self-perception and functioning. Injury stems from the development of an inflammatory response to an injury is complex and uses many of the body's systems to mediate its purpose. The goal of any inflammatory response is to resolve the pathological insult and restore the anatomy to a level of normal function identical or nearly identical to the pre-injury state. The purpose of this thesis is to provide an understanding of our current knowledge of the complex nature of the pathophysiological mechanisms involved in injury.

Key words: Injury, Men, Women, pathophysiology, inflammation

## Εισαγωγή

Η αποκατάσταση είναι, εξ ορισμού, η αποκατάσταση της βέλτιστης μορφής (ανατομία) και λειτουργίας (φυσιολογία). Είναι μια διαδικασία σχεδιασμένη για την ελαχιστοποίηση των απωλειών που συνδέονται με τον οξύ τραυματισμό ή τη χρόνια νόσο, την προώθηση της αποκατάστασης και τη μεγιστοποίηση της λειτουργικής ικανότητας, της φυσικής κατάστασης και της απόδοσης. Η διαδικασία αποκατάστασης πρέπει να αρχίζει όσο το δυνατόν νωρίτερα μετά από έναν τραυματισμό και να αποτελεί συνέχεια με άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως η χρήση φαρμακολογικών παραγόντων. Μπορεί επίσης να αρχίσει πριν ή αμέσως μετά τη χειρουργική επέμβαση, όταν ο τραυματισμός απαιτεί χειρουργική επέμβαση. Η αποκατάσταση του τραυματισμένου αθλητή διευθύνεται από διεπιστημονική ομάδα με επικεφαλής και συντονιστή της φροντίδας έναν ιατρό. Η ομάδα περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, αθλητικούς προπονητές, φυσιοθεραπευτές, ψυχολόγους και διατροφολόγους. Η ομάδα αποκατάστασης συνεργάζεται στενά με τον αθλητή και τον προπονητή για να καθορίσει τους στόχους αποκατάστασης, να συζητήσει την πρόοδο που προκύπτει από τις διάφορες παρεμβάσεις και να καθορίσει το χρονοδιάγραμμα για την επιστροφή των αθλητών στις προπονήσεις και τους αγώνες.

Οι τραυματισμοί κατά τη διάρκεια αθλητικών αγώνων μπορεί να οφείλονται σε υψηλές δυνάμεις κατά τη διάρκεια ενεργειών ή κινήσεων που είναι συνυφασμένες με το άθλημα. Το σχέδιο αποκατάστασης πρέπει να λαμβάνει υπόψη το γεγονός ότι ο στόχος του ασθενούς (του αθλητή) είναι να επιστρέψει στην ίδια δραστηριότητα και στο ίδιο περιβάλλον στο οποίο προκλήθηκε ο τραυματισμός. Η λειτουργική ικανότητα μετά την αποκατάσταση θα πρέπει να είναι η ίδια, αν όχι καλύτερη, από ό,τι πριν από τον τραυματισμό, δεδομένου ότι η αποφυγή των συνθηκών που συνδέονται με τον τραυματισμό δεν αποτελεί, σε πολλές περιπτώσεις, εναλλακτική λύση.

Η αλληλουχία των γεγονότων που προκύπτουν από έναν αθλητικό τραυματισμό και μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση ή ανικανότητα αθλητικής απόδοσης μπορεί να διαμορφωθεί με τη χρήση ενός μοντέλου αναπηρίας που χρησιμοποιείται ευρέως στον τομέα της ιατρικής αποκατάστασης. Στο πλαίσιο αυτό, ο απώτερος στόχος της διαδικασίας αποκατάστασης είναι να περιοριστεί η έκταση του τραυματισμού, να μειωθεί ή να αντιστραφεί η βλάβη και η λειτουργική απώλεια και να προληφθεί, να διορθωθεί ή να εξαιρεθεί εντελώς η αναπηρία.

Από κλινική άποψη είναι δυνατόν να διαιρεθεί η διαδικασία αποκατάστασης σε τρεις φάσεις. Οι στόχοι κατά την αρχική φάση της διαδικασίας αποκατάστασης περιλαμβάνουν τον περιορισμό της ιστικής βλάβης, την ανακούφιση από τον πόνο, τον έλεγχο της φλεγμονώδους αντίδρασης στον τραυματισμό και την προστασία της πληγείσας ανατομικής περιοχής. Τα παθολογικά συμβάντα που λαμβάνουν χώρα αμέσως μετά τον τραυματισμό θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε βλάβες όπως μυϊκή ατροφία και αδυναμία και περιορισμό του εύρους κίνησης των αρθρώσεων.

Οι βλάβες αυτές οδηγούν σε λειτουργικές απώλειες, για παράδειγμα, αδυναμία άλματος ή ανύψωσης αντικειμένου. Η έκταση της λειτουργικής απώλειας μπορεί να επηρεάζεται από τη φύση και το χρόνο της θεραπευτικής και αποκαταστατικής παρέμβασης κατά την αρχική φάση του τραυματισμού. Εάν οι λειτουργικές απώλειες είναι σοβαρές ή γίνονται μόνιμες, ο αθλητής με αναπηρία μπορεί να μην μπορεί να συμμετέχει στο άθλημά του.

Οι στόχοι κατά τη δεύτερη φάση της αποκατάστασης περιλαμβάνουν τον περιορισμό της βλάβης και την αποκατάσταση των λειτουργικών απωλειών. Για την ενίσχυση της επούλωσης των ιστών χρησιμοποιούνται διάφορες φυσικές μέθοδοι. Η άσκηση για την ανάκτηση της ευλυγισίας, της δύναμης, της αντοχής, της ισορροπίας και του συντονισμού αποτελεί το κεντρικό στοιχείο της παρέμβασης. Στο βαθμό που αυτές οι βλάβες και οι λειτουργικές απώλειες ελαχιστοποιήθηκαν με την έγκαιρη παρέμβαση, η πρόοδος σε αυτή τη φάση μπορεί να επιταχυνθεί.

Η τελική φάση αποκατάστασης αποτελεί την έναρξη της διαδικασίας προετοιμασίας που απαιτείται για την επιστροφή στην αθλητική προπόνηση και τον ανταγωνισμό. Η κατανόηση των απαιτήσεων του συγκεκριμένου αθλήματος καθίσταται απαραίτητη, καθώς και η επικοινωνία με τον προπονητή. Η φάση αυτή αποτελεί επίσης ευκαιρία για τον εντοπισμό και τη διόρθωση των παραγόντων κινδύνου, μειώνοντας έτσι την πιθανότητα νέου τραυματισμού. Η χρήση ορθωτικών συσκευών για την υποστήριξη της μυοσκελετικής λειτουργίας και η διόρθωση των μυϊκών ανισορροπιών και της δυσκαμψίας σε μη τραυματισμένες περιοχές θα πρέπει να τύχουν της προσοχής της ομάδας αποκατάστασης.



## Γενικό Μέρος

### 1.0 Επιδημιολογία και Παθολογία

Η μελέτη των σχέσεων μεταξύ των διαφόρων παραγόντων που καθορίζουν τη συχνότητα και την κατανομή των ασθενειών ή/και των τραυματισμών σε μια ανθρώπινη κοινότητα είναι γνωστή ως επιδημιολογία. Η κατανόηση της επίπτωσης και του επιπολασμού των τραυματισμών με βάση μεταβλητές όπως ο τύπος και η φύση του τραυματισμού, η ηλικιακή ομάδα, η φύση του αθλήματος, το φύλο και ο χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων, μεταξύ άλλων, έχει συμβάλει στην ανάπτυξη προγραμμάτων που αποσκοπούν στην πρόληψη και τη θεραπεία των τραυματισμένων ατόμων.

Το πιο σημαντικό είναι ότι οι μελέτες αυτές οδήγησαν στον εντοπισμό παραγόντων κινδύνου για τραυματισμούς και σε τροποποιήσεις των κανόνων στη ζωή μας. Αν και η έρευνα στην επιδημιολογία έχει αποδειχθεί απαραίτητη για την ανάπτυξη προληπτικών και θεραπευτικών παρεμβάσεων, η σχέση μεταξύ της επιδημιολογίας των τραυματισμών και της διαδικασίας αποκατάστασης δεν έχει λάβει ανάλογη προσοχή. Ο εντοπισμός του προβλήματος και η περιγραφή του με τη χρήση επιδημιολογικών αποτελεσμάτων οδηγεί στη μελέτη των μηχανισμών του τραυματισμού και στην ονομασία και ομαδοποίηση των παραγόντων κινδύνου. Με βάση αυτές τις πληροφορίες, σχεδιάζονται και εφαρμόζονται προληπτικά μέτρα που αποσκοπούν στη μείωση του κινδύνου ή/και της σοβαρότητας των τραυματισμών. Τέλος, τα μέτρα αξιολογούνται με την επανάληψη της περιγραφής του προβλήματος (βήμα 1) μετά την παρέμβαση. Προτείνουμε ότι αυτό το χρήσιμο μοντέλο θα μπορούσε να επεκταθεί με τη συμπερίληψη, ως μέρος των στρατηγικών παρέμβασης, αποτελεσματικών προγραμμάτων αποκατάστασης που συμβάλλουν στην επίλυση των συμπτωμάτων, στον περιορισμό των λειτουργικών απωλειών και στην αποκατάσταση της φυσιολογικής λειτουργίας και απόδοσης.

Από κλινικής άποψης, η ανάλυση των αθλητικών τραυματισμών κατά μοτίβο, τύπο, συχνότητα και σοβαρότητα, σε συνδυασμό με τη βελτίωση της κατανόησης των φυσιολογικών απωλειών που συνδέονται με αυτούς τους τραυματισμούς, θα μπορούσε να μας βοηθήσει να σχεδιάσουμε καλύτερες παρεμβάσεις αποκατάστασης. Περαιτέρω, η γνώση αυτή θα μπορούσε να μας βοηθήσει να εξηγήσουμε το βαθμό στον οποίο η ίδια η έλλειψη αποτελεσματικής αποκατάστασης γίνεται παράγοντας κινδύνου που προδιαθέτει τους τραυματισμένους αθλητές στην υποτροπή ενός υπάρχοντος τραυματισμού ή σε νέους τραυματισμούς σε διαφορετική, αλλά συναφή, ανατομική περιοχή. Για παράδειγμα, μια υψηλή συχνότητα χρόνιων τραυματισμών θα μπορούσε να υποδηλώνει ότι η κατάλληλη αποκατάσταση δεν ακολούθησε την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων στην οξεία φλεγμονώδη φάση. Θα πρέπει να γίνει κατανοητό ότι, για τον αγωνιστικό αθλητή, η επίλυση των οξέων συμπτωμάτων, όπως ο πόνος, και των κλινικών σημείων, όπως το οίδημα, δεν είναι ο στόχος του ιατρού αθλητιατρικής. Η αποκατάσταση της φόρμας και, κυρίως, της

λειτουργίας μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων είναι απαραίτητη για τη βέλτιστη αθλητική απόδοση. Περαιτέρω, καθώς βελτιώνεται η κατανόηση των φυσιολογικών απωλειών που σχετίζονται με τους πιο συνηθισμένους αθλητικούς τραυματισμούς, θα είναι δυνατόν να προβλεφθούν τα λειτουργικά ελλείμματα που προκύπτουν από αυτούς τους τραυματισμούς. Έτσι, η εφαρμογή κατάλληλων προγραμμάτων αποκατάστασης θα είναι εφικτή.

Σκοπός αυτής της διατριβής είναι να δείξει πώς τα δεδομένα σχετικά με το πρότυπο των τραυματισμών σε διάφορους πληθυσμούς μπορούν να μας βοηθήσουν να αποκαταστήσουμε τη μορφή και τη λειτουργία μετά από τραυματισμό. Δεν είναι πρόθεση του συγγραφέα να παρουσιάσει μια εξαντλητική και κριτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την επιδημιολογία των τραυματισμών, αλλά να ερμηνεύσει ορισμένα υπάρχοντα δεδομένα στο πλαίσιο των στόχων ενός τυπικού προγράμματος αποκατάστασης. Αρκεί να καταδειχθεί μια λογική συσχέτιση μεταξύ των δύο. Επιπλέον, οι περισσότερες παρατηρήσεις που περιλαμβάνονται είναι περιγραφές τραυματισμών που βρίσκεται σε ένα κέντρο αποκατάστασης και όχι σε νοσοκομείο ή ιατρικό κέντρο. Ο περιγραφικός χαρακτήρας αυτών των παρατηρήσεων περιορίζει το βαθμό στον οποίο μπορούμε να εξάγουμε συμπεράσματα και μας επιτρέπει μόνο να κάνουμε προκαταρκτικές παρατηρήσεις και εικασίες. Τέλος, στην παρουσίαση ανάλυσης της συχνότητας των τραυματισμών με εκτιμήσεις για τον πληθυσμό που κινδυνεύει ή τη διαφορά στην έκθεση (ώρες κατά τις οποίες ένας άνθρωπος κινδυνεύει να τραυματιστεί) (1). Αυτοί οι παράγοντες φαίνεται να είναι λιγότερο σημαντικοί στην κλινική αποκατάσταση.

Είναι σύνηθες να εξετάζεται η κατανομή των τραυματισμών σε σχέση με άλλες μεταβλητές ενδιαφέροντος, όπως η ηλικιακή ομάδα, ο τύπος του τραυματισμού (τραυματισμός ή υπερχρήση), ο χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων, το αν ο τραυματισμός συνέβη κατά τη διάρκεια της προπόνησης ή του αγώνα, η ανατομική περιοχή, η ειδική διάγνωση και η σοβαρότητα του τραυματισμού. Αυτές οι μεταβλητές παρουσιάζουν σημαντικό ενδιαφέρον όταν η αποκατάσταση είναι η κύρια εστίασή μας. Ας εξετάσουμε εν συντομία την επιρροή αυτών των παραγόντων στις στρατηγικές αποκατάστασής μας.

Περίπου το 45-60% όλων των τραυματισμών που αντιμετωπίζονται σε μια κλινική αποκατάστασης μπορεί να ταξινομηθεί ως τραυματισμοί υπερβολικής χρήσης. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα σε άτομα που πραγματοποιούν το ίδιο ανατομικό λάθος, όπου οι μαλακοί ιστοί και οι αρθρώσεις υπόκεινται σε ασυνήθιστες θέσεις και καταπονήσεις. Οι παράγοντες κινδύνου για τραυματισμούς υπερχρήσης περιλαμβάνουν μυϊκή αδυναμία, ανισορροπία της μυϊκής δύναμης και ανατομική κακή ευθυγράμμιση (2). Η εξέταση αυτών των παραγόντων κινδύνου υποδηλώνει ότι τα κατάλληλα σχεδιασμένα προγράμματα αποκατάστασης και η χρήση συσκευών αποκατάστασης, όπως τα ορθωτικά ποδιών, θα μπορούσαν να συμβάλουν στη μείωση της συχνότητας και του επιπολασμού των τραυματισμών υπερχρήσης. Σαφώς, η κατάσταση μπορεί να είναι διαφορετική όταν η ανάλυση περιορίζεται σε κλινικές συναντήσεις σε ένα

τιμήμα επειγόντων περιστατικών. Πολλές τραυματικές κακώσεις είναι πιο οξείες και σοβαρές, με αποτέλεσμα συχνά ακινητοποίηση και παρατεταμένη αποκατάσταση. Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι, όταν λαμβάνεται υπόψη ο χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων, οι περισσότεροι τραυματισμοί (70,2% από το σύνολο των 1650) που αντιμετωπίστηκαν σε μια κλινική είναι χρόνιοι στη φύση τους (3). Με άλλα λόγια, ο χρόνος μεταξύ της εμφάνισης των συμπτωμάτων και της αξιολόγησης στην κλινική είναι μεγαλύτερος από 2 εβδομάδες. Υπάρχουν διάφοροι πιθανοί λόγοι ή σενάρια που θα μπορούσαν να εξηγήσουν αυτή την παρατήρηση. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, μια ύπουλη έναρξη χωρίς προφανές τραύμα με αργή εξέλιξη του τραυματισμού θα μπορούσε να οδηγήσει σε καθυστέρηση στην πραγματοποίηση ραντεβού στην κλινική για την αξιολόγηση των σημείων και των συμπτωμάτων. Αυτό είναι χαρακτηριστικό των τραυματισμών υπερβολικής χρήσης που έχουν γίνει τόσο διαδεδομένοι στην καθημερινότητα. Μια άλλη πιθανότητα θα μπορούσε να είναι ότι τα συμπτώματα δεν είναι καλά καθορισμένα, τουλάχιστον αρχικά, καθιστώντας τη διάγνωση από τον ιατρό δύσκολη. Είναι επίσης πιθανό να επιλέχθηκε η λανθασμένη θεραπευτική μέθοδος ή παρέμβαση αποκατάστασης για την έναρξη της θεραπείας ή ο ασθενής να μην ολοκλήρωσε τη θεραπεία όπως είχε συνταγογραφηθεί από τον ιατρό για άλλους λόγους. Αυτές οι δύο καταστάσεις θα μπορούσαν να παρατείνουν το οξύ στάδιο με αποτέλεσμα την επιμονή των συμπτωμάτων. Επιπλέον, πολλοί τραυματισμοί συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της καθημερινότητας, όταν οι επαγγελματίες υγείας μπορεί να μην είναι διαθέσιμοι για την άμεση αντιμετώπιση του τραυματισμένου ανθρώπου. Ο τραυματίας μπορεί να καθυστερήσει να αναζητήσει βοήθεια ή να ξεκινήσει ο ίδιος τη θεραπεία αν τα συμπτώματα δεν είναι σοβαρά ή αναπηρικά και η βλάβη των ιστών μπορεί να αυξηθεί ελλείψει οξείας θεραπευτικής παρέμβασης. Τέλος, είναι επίσης πιθανό να εφαρμόστηκε η σωστή θεραπεία με αποτέλεσμα την υποχώρηση των συμπτωμάτων, αλλά να μην ακολούθησε τις θεραπευτικές παρεμβάσεις η κατάλληλη αποκατάσταση των βλαβών και των λειτουργικών απωλειών. Με άλλα λόγια, το άτομο επιτρέπεται να επιστρέψει στην καθημερινότητα με βάση την απουσία πόνου και φλεγμονής, αλλά όχι με βάση την αποκατάσταση της δύναμης, της ευλυγισίας ή της αντοχής που απαιτούνται. Ελλείψει κατάλληλης αποκατάστασης, οι οξείες, υποξείες ή χρόνιες κακώσεις συχνά οδηγούν σε σημαντικές φυσιολογικές και λειτουργικές απώλειες που θέτουν την πληγείσα ανατομική περιοχή (και τους παρακείμενους ιστούς και αρθρώσεις) σε κίνδυνο επανατραυματισμού. Η αποκατάσταση αυτών των απωλειών γίνεται ένας από τους σημαντικότερους στόχους του προγράμματος αποκατάστασης. Η έκταση αυτών των απωλειών καταδεικνύεται από μια κλινική επιδημιολογική μελέτη που δημοσιεύθηκε από τους Holder-Powell και Rutherford το 1999. Οι συγγραφείς αυτοί αξιολόγησαν τη δύναμη διάφορων μυϊκών ομάδων σε ασυμπτωματικά άτομα με ιστορικό τραυματισμού. Οι τραυματισμοί συνέβησαν μεταξύ 0,75 και 42 ετών πριν από την αξιολόγηση (μέσος όρος =  $9,7 \pm 11$  έτη) (4).

Η πιο σημαντική παρατήρηση σε αυτή τη μελέτη ήταν η μείωση της ομόκεντρης, έκκεντρης και στατικής δύναμης στους εκτεινόντες μύες του γόνατος του τραυματισμένου άκρου πολλά χρόνια μετά τον

τραυματισμό. Αυτό συνέβαινε ακόμη και όταν η μυϊκή ομάδα βρισκόταν μακριά από την τραυματισμένη περιοχή. Με άλλα λόγια, η αδυναμία των εκτεινόντων μυών του γόνατος σε ασθενείς με τραυματισμούς όπως κατάγματα του ποδιού και διαστρέμματα των συνδέσμων του αστραγάλου. Από την άλλη πλευρά, ο βαθμός της αδυναμίας που παρουσίαζαν οι οπίσθιοι μηριαίοι ήταν μικρός σε ορισμένες περιπτώσεις και ανύπαρκτος σε άλλες, γεγονός που υποδηλώνει ότι η προσέγγιση αποκατάστασης πρέπει να είναι ειδική για κάθε μυ. Σε μια άλλη μελέτη, έδειξαν ότι άτομα με προβλήματα οπίσθιων μηριαίων είχαν σημαντικά ελλείμματα δύναμης (5). Το πιο σημαντικό είναι ότι οι εν λόγω ερευνητές έδειξαν ότι εάν εκείνοι που έχουν σημαντικά ελλείμματα ολοκληρώσουν ένα πρόγραμμα αποκατάστασης, το οποίο στην παρούσα μελέτη αποτελείται από ισοκινητικές ασκήσεις ενδυνάμωσης με ομόκεντρες και έκκεντρες ασκήσεις, η μυϊκή αδυναμία αντιστρέφεται. Επιπλέον, η συχνότητα των τραυματισμών μετά την αποκατάσταση κατά τους 12 μήνες μετά την επιστροφή στην καθημερινότητά τους ήταν μηδενική.

## 2.0 Συχνότητα Τραυματισμών

Όταν η συχνότητα των τραυματισμών αναλύεται ανά ανατομική περιοχή, οι πιο συχνά τραυματισμένες περιοχές είναι το γόνατο, ο ώμος και ο αστράγαλος (6-8). Η γνώση της ανατομικής κατανομής των τραυματισμών είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη ενός προγράμματος αποκατάστασης που μεγιστοποιεί την ειδική φυσική κατάσταση και ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο τραυματισμού. Περαιτέρω, επειδή η αποφόρτιση που σχετίζεται με την ανάπαυση θα μπορούσε ενδεχομένως να επηρεάσει μυϊκές ομάδες εγγύς και άπω της τραυματισμένης περιοχής, η γνώση αυτής της ανατομικής κατανομής των τραυματισμών θα μπορούσε να είναι ζωτικής σημασίας για την αποκατάσταση του τραυματισμένου ατόμου. Ένα καλά σχεδιασμένο πρόγραμμα αποκατάστασης θα πρέπει να περιλαμβάνει ασκήσεις για την τραυματισμένη περιοχή καθώς και για τις περιοχές που διατρέχουν κίνδυνο τραυματισμού στη συγκεκριμένη καθημερινή δραστηριότητα.

Οι περισσότεροι τραυματισμοί είναι σχετικά ήπιοι και δεν απαιτούν χειρουργική επέμβαση. Ανεξάρτητα από το επίπεδο, οι συχνότερες διαγνώσεις είναι κατά φθίνουσα σειρά: τενοντίτιδα (ή τενοντίωση), διάταση πρώτου χιαστού (μονάδα μύος-τένοντα), διάστρεμμα πρώτου βαθμού (κακώσεις συνδέσμων), επιγονατιδομηριαίο άλγος και διάστρεμμα δεύτερου βαθμού. Η καλύτερη πορεία δράσης σε αυτές τις περιπτώσεις είναι η κατάλληλη συντηρητική παρέμβαση για τον έλεγχο των συμπτωμάτων, όπως ο πόνος και το οίδημα, ακολουθούμενη από ολοκληρωμένη αποκατάσταση. Οι ενδείξεις για χειρουργική επέμβαση σε αυτές τις περιπτώσεις είναι λίγες και η αποκατάσταση γίνεται η πιο αποτελεσματική παρέμβαση όταν η γρήγορη επιστροφή και η πρόληψη μελλοντικών τραυματισμών είναι οι σημαντικότεροι στόχοι(7,8).

Η σοβαρότητα του τραυματισμού μπορεί να κριθεί από τη φύση της διάγνωσης, τη διάρκεια και τη φύση της θεραπείας, το χρόνο που χάθηκε από την καθημερινότητα και το βαθμό μόνιμης βλάβης (Van Mechelen 1993). Συνήθως υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας, της λειτουργικής απώλειας και της ανάγκης για παρατεταμένη θεραπεία.

Η σοβαρότητα του τραυματισμού μπορεί να κριθεί από τη φύση της διάγνωσης, τη διάρκεια και τη φύση της θεραπείας, το χρόνο που χάθηκε από την αθλητική προπόνηση ή τον αγώνα ή/και την παρουσία και το βαθμό μόνιμης βλάβης (9). Συνήθως υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας, της λειτουργικής απώλειας και της ανάγκης για εκτεταμένη αποκατάσταση. Είναι σαφές ότι, όταν η σοβαρότητα είναι υψηλή, απαιτούνται μεγαλύτερες περίοδοι ακινητοποίησης ή ανάπαυσης για την επούλωση των ιστών. Ως αποτέλεσμα, ο αθλητής υφίσταται μεγαλύτερες φυσιολογικές απώλειες και η αποκατάσταση των μη τραυματισμένων περιοχών είναι πιο εκτεταμένη. Υπό αυτές τις συνθήκες, θα πρέπει να αναμένεται ότι η αποκατάσταση θα διαρκέσει περισσότερο.

Κάθε άνθρωπος πρέπει να υποβάλλεται σε τακτική βάση σε ιατρικές εξετάσεις. Η εξέταση πριν από τη συμμετοχή είναι μια ιδανική κατάσταση για να: (i) να αντιμετωπιστούν οι υπάρχουσες ιατρικές καταστάσεις νωρίς - (ii) να προβλεφθούν οι ανάγκες υγειονομικής περίθαλψης (iii) να ενημερωθεί ο άνθρωπος σχετικά με θέματα υγείας, όπως οι εμβολιασμοί και η πρόληψη ασθενειών και τραυματισμών.

Ένα άλλο σημαντικό στοιχείο της εξέτασης είναι ο εντοπισμός των παραγόντων κινδύνου για ιατρικές παθήσεις γενικά. Η διαδικασία εντοπισμού των παραγόντων κινδύνου μπορεί να αξιοποιήσει τα επιδημιολογικά στοιχεία που δημοσιεύονται στην βιβλιογραφία. Ευρήματα όπως οι συσπάσεις των αρθρώσεων ή η μειωμένη ευλυγισία, η μυϊκή αδυναμία και η ασυμμετρία της μυϊκής δύναμης αποτελούν ιδανικές ευκαιρίες για "προληπτική αποκατάσταση". Η αποκατάσταση της φυσιολογικής μορφής και λειτουργίας σε αυτές τις περιπτώσεις δεν ακολουθεί απαραίτητα έναν τραυματισμό, αλλά μπορεί να είναι σημαντική για την πρόληψη μελλοντικών τραυματισμών. Επιπλέον, η αποκατάσταση μπορεί να αποδειχθεί ευεργετική για την καθημερινή απόδοση, επειδή ένα βελτιωμένο επίπεδο ευλυγισίας, καρδιαγγειακής αντοχής και μυϊκής δύναμης και αντοχής, μόνο του ή σε συνδυασμό, απαιτείται την σημερινών ημέρα.

### 3.0 Παθοφυσιολογία των Τραυματισμών

Ανεξάρτητα από την ηλικία ενός ατόμου, το επίπεδο της κατάστασής του, η φλεγμονή είναι πιθανό να επηρεάσει ένα άτομο σε κάποιο σημείο των προσπαθειών του. Είτε πρόκειται για χρόνιο τραυματισμό, που σχετίζεται με επαναλαμβανόμενες κινήσεις, είτε για οξύ τραυματισμό, που σχετίζεται με τραύμα, οι δυσμενείς επιπτώσεις στην καθημερινή απόδοση είναι καλά τεκμηριωμένες. Πολύ συχνά η πολυπλοκότητα

της φλεγμονώδους διαδικασίας δεν γίνεται πλήρως κατανοητή και η φλεγμονή αντιμετωπίζεται ως ανεπιθύμητο εμπόδιο στην καθημερινότητα, ωστόσο, πρόκειται πραγματικά για ένα πολύπλοκο δίκτυο αγγειακών και κυτταρικών αποκρίσεων που αποσκοπεί στη διευκόλυνση της αποκατάστασης του τραυματισμένου ιστού (10,11). Η ανάπτυξη μιας φλεγμονώδους αντίδρασης σε έναν τραυματισμό είναι πολύπλοκη και χρησιμοποιεί πολλά από τα συστήματα του σώματος για να μεσολαβήσει στον σκοπό της. Ο στόχος κάθε φλεγμονώδους αντίδρασης είναι η επίλυση της παθολογικής προσβολής και η αποκατάσταση της ανατομίας σε ένα επίπεδο φυσιολογικής λειτουργίας πανομοιότυπο ή σχεδόν πανομοιότυπο με την προ του τραυματισμού κατάσταση. Ιδανικά αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την αφαίρεση του νοσούντος ή κατεστραμμένου ιστού με την επακόλουθη αναγέννηση φυσιολογικού ανατομικού ιστού. Ωστόσο, αυτό συχνά δεν συμβαίνει. Πολύ συχνά η προσβολή είναι πολύ μεγάλη ή διαπράττεται για πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα, με αποτέλεσμα την αυξημένη καταστροφή των ιστών. Αυτό συχνά οδηγεί σε σχηματισμό ουλώδους ιστού που με τη σειρά του μπορεί να προάγει μια συνεχή φλεγμονώδη αντίδραση. Μια επίμονη φλεγμονώδης δράση, επομένως, μπορεί να είναι επιβλαβής για την καθημερινότητα ενός ατόμου, καθώς και για το ίδιο το άτομο. Αν και στο πρόσφατο παρελθόν η κατανόηση των μεσολαβητών της φλεγμονής έχει βελτιωθεί σημαντικά, πολλοί παράγοντες που ευθύνονται για την πρόκληση, τη ρύθμιση και την επίλυση παραμένουν απροσδιόριστοι. Αυτή η έλλειψη κατανόησης παραμένει ένας άπιαστος ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας τόσο για τον ιατρό όσο και για την ιατρική κοινότητα. Σκοπός αυτού του κεφαλαίου είναι να παράσχει μια κατανόηση των σημερινών μας γνώσεων για την πολύπλοκη φύση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών, οι οποίοι λειτουργούν για να μεσολαβήσουν στην αντίδραση του ξενιστή σε ιστικό τραυματισμό. Οι γνώσεις αυτές αξιοποιούνται στη συνέχεια σε επόμενα κεφάλαια για την κατανόηση συγκεκριμένων ιστικών αποκρίσεων σε τραυματισμό, όπως αυτές σχετίζονται με τον τραυματισμένο άνθρωπο.

Η φλεγμονή μπορεί να εμφανιστεί σε διάφορες καταστάσεις που επηρεάζουν το ανθρώπινο σώμα. Μπορεί να εμφανιστεί ως αμυντική αντίδραση σε ξένο υλικό ή ως αντίδραση σε μηχανικό τραύμα, τοξίνες ή μπροστά σε ανωμαλίες όπως η νεοπλασία. Η συσσώρευση και η ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων φαίνεται να παίζει ουσιαστικό ρόλο σε όλες σχεδόν τις μορφές φλεγμονής. Μετά την εισροή λευκοκυττάρων στην οξεία φάση της φλεγμονής, η διάδοση και η ενίσχυσή της διαμεσολαβούνται τόσο από τα χημικά όσο και από τα κυτταρικά συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι κυτταροκίνες είναι κυτταρικές πρωτεΐνες που μεσολαβούν στη φυσιολογική δραστηριότητα, συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονώδους διαδικασίας. Υπάρχουν προφλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, οι οποίες διαμορφώνουν την επίδρασή τους μέσω της πρόσδεσής τους σε υποδοχείς στα κύτταρα-στόχους. Μέσω αυτής της αλληλεπίδρασης, μπορεί να διαδοθεί η ρύθμιση προς τα πάνω ή προς τα κάτω της κυτταρικής δραστηριότητας. Στην απόκριση οξείας φάσης της φλεγμονής, οι κυτταροκίνες φαίνεται να είναι υπεύθυνες για μια πληθώρα φυσιολογικών τροποποιήσεων που συμβαίνουν τόσο τοπικά στο σημείο της παθολογίας

όσο και σε περιοχές απομακρυσμένες από την προσβολή (12). Οι λειτουργίες των κυτταροκινών ποικίλλουν. Μια δεδομένη κυτταροκίνη μπορεί να εκκινήσει και να ρυθμίσει κυτταρικές δραστηριότητες σε πολλά κύτταρα ταυτόχρονα. Ταυτόχρονα, περισσότερες από μία κυτταροκίνες μπορεί να επάγουν μια συγκεκριμένη βιολογική δραστηριότητα. Η ιντερλευκίνη 1 (IL-1), μια κοινή κυτταροκίνη που παρατηρείται στη φλεγμονή, δρα σχεδόν σε όλα τα λευκοκύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα ηπατοκύτταρα και ρυθμίζει την έκφραση μορίων προσκόλλησης, κυτταροκινών και μεταβολιτών του αραχιδονικού οξέος (13). Έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση ουδετερόφιλων, τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών, την αγγειογένεση, τη σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσης και μεταβολικές μεταβολές όπως ο πυρετός. Παρόμοια δραστηριότητα παρατηρείται και σε άλλες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα (TNF-α), η IL-6, η IL-4, η IL-10 και ο μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας βήτα (TGF-β). Ένα εξαιρετικό παράδειγμα αυτού του βιολογικού πλεονασμού μπορεί να παρατηρηθεί με την IL-1 και τον TNF-α. Και οι δύο αυτές κυτταροκίνες έχουν ως αποτέλεσμα την ανοδική ρύθμιση των μορίων προσκόλλησης, τη συσσώρευση λευκοκυττάρων, τη σύνθεση πρωτεϊνών και την αγγειογένεση (13,14). Οι τοπικές κυτταροκίνες αντιδρούν με τους υποδοχείς τους με αυτοκρινή, παρακρινή και ενδοκρινή τρόπο. Η αυτοκρινής οδός επιτρέπει την ενίσχυση της φλεγμονώδους διαδικασίας που προκαλείται από κυτοκίνες. Η παρακρινής οδός επιτρέπει στις κυτταροκίνες να επηρεάζουν τα κύτταρα του τοπικού περιβάλλοντος, οδηγώντας στη συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων. Η επαγωγή της σύνθεσης πρωτεϊνών οξείας φάσης στα ηπατοκύτταρα αποτελεί παράδειγμα ενδοκρινικού μηχανισμού των περιφερικά κυκλοφορούντων κυτταροκινών. Χρησιμοποιώντας αυτούς τους τρεις μηχανισμούς δράσης, η κυτταροκίνη είναι σε θέση να μεταβάλλει τον τοπικό ιστό καθώς και την απόκριση οξείας φάσης απέναντι στη φλεγμονή. Η ρύθμιση της λειτουργίας των κυτταροκινών είναι κρίσιμης σημασίας. Λόγω της ισχυρής ικανότητας μιας κυτταροκίνης να τροποποιεί τη βιολογική συμπεριφορά, ο οργανισμός έχει αναπτύξει πολυάριθμους κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς για τον έλεγχο της δραστηριότητάς της. Ο κυρίαρχος μηχανισμός ρύθμισης λαμβάνει χώρα στο επίπεδο της γονιδιακής μεταγραφής. Οι κυτταροκίνες δεν αποθηκεύονται, αλλά δημιουργούνται de novo μετά από κυτταρική ενεργοποίηση. Η διέγερση με αντιγόνο οδηγεί σε αυξημένη μεταγραφή εντός 30 λεπτών. 4 έως 8 ώρες αργότερα παρατηρείται ένα επίπεδο σταθερής κατάστασης (14-16). Με τη διακοπή του ερεθίσματος, η επιστροφή στη βασική γραμμή θα συμβεί συνήθως σε 24 h. Μια δεύτερη μορφή ρύθμισης είναι η μετατροπή μιας ανενεργής μορφής της κυτταροκίνης στην ενεργό μορφή. Ο μηχανισμός αυτός παρατηρείται στη μετατροπή μιας προ-κυτταροκίνης εντός του κυτταροσολίου στην κυτταροκίνη IL-1β, καθώς και στο σχηματισμό του TNF-α, ο οποίος σχηματίζεται στην ενεργό του κατάσταση αλλά περιορίζεται στην κυτταρική μεμβράνη. Η διάσπαση του δεσμευμένου στη μεμβράνη TNF-α από μετατρεπτικά ένζυμα διευκολύνει την έκκριση. Η ικανότητα ρύθμισης της φλεγμονώδους διαδικασίας είναι εξίσου σημαντική με την ικανότητα έναρξής της. Η χρόνια φλεγμονή ή η αποτυχία ελέγχου μιας

φλεγμονώδους διαδικασίας μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη των ιστών του ξενιστή. Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί που χρησιμοποιούνται για την καθοδική ρύθμιση της φλεγμονής. Αυτοί περιλαμβάνουν την παραγωγή ενεργοποιημένων αναστολέων του συμπληρώματος, την απόπτωση των φλεγμονωδών κυττάρων και την παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η IL-4, η IL-10, η IL-13 και ο TGF-β (17). Η IL-4 και η IL-10, ίσως οι πιο γνωστές από τις αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, φαίνεται ότι μεσολαβούν για την αντιφλεγμονώδη δράση κυρίως των T-κυττάρων, αλλά και των B-λεμφοκυττάρων, των μαστοκυττάρων, των βασεόφιλων και των ενδοθηλιακών κυττάρων, καθώς και μιας ποικιλίας άλλων (17). Οι κυτταροκίνες είναι ισχυρές πρωτεΐνες στην έναρξη, τη διάδοση και τη ρύθμιση της φλεγμονώδους διαδικασίας. Από την άποψη αυτή δεν είναι μόνες τους, καθώς ο οργανισμός συνθέτει διάφορους τύπους πρωτεϊνών για τη διαμεσολάβηση αυτών των ίδιων λειτουργιών.

Μαζί με τις κυτταροκίνες, οι προσταγλανδίνες είναι από τους καλύτερα καθορισμένους μεσολαβητές της φλεγμονώδους απόκρισης. Από την ανακάλυψή τους το 1931, η πρόοδος στη δομή, τη λειτουργία και τους φυσιολογικούς μηχανισμούς τους επέτρεψε την καλύτερη κατανόηση αυτών των μορίων (18). Ανεξάρτητες εργασίες δύο ομάδων κατέδειξαν τη μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε προσταγλανδίνη E2 μέσω του ενζύμου κυκλοοξυγενάση (19). Από αυτό το εύρημα θεωρήθηκε ότι τα απαραίτητα λιπαρά οξέα χρησίμευαν απλώς ως πρόδρομος για τη σύνθεση προσταγλανδινών. Στη συνέχεια αποδείχθηκε ότι αυτή είναι μόνο μία από τις πολλές λειτουργίες των λιπαρών οξέων, αν και σημαντική. Οι έρευνες σχετικά με το ρόλο των προσταγλανδινών στον φλεγμονώδη καταρράκτη είναι εκτεταμένες. Σε γενικές γραμμές, η λειτουργία τους έχει περιγραφεί με την έγχυσή τους τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους με επακόλουθη παρακολούθηση των επιπτώσεών τους. Ένας άλλος τομέας εστίασης είναι ο ρόλος των μη στεροειδών, αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στη ρύθμιση της λειτουργίας της κυκλοοξυγενάσης. Σε όλες αυτές τις μελέτες, ένα πράγμα έχει παραμείνει σαφές, οι βιολογικές αποκρίσεις που υποκινούνται από την παρουσία προσταγλανδινών είναι ευρείας κλίμακας και ποικίλης φύσης. Σε μια προσπάθεια απλοποίησης της λειτουργίας τους, οι δράσεις τους μπορούν να αναλυθούν σε τέσσερις γενικούς τομείς της φλεγμονώδους διαδικασίας: πυρετός, πόνος, οίδημα και ρύθμιση των λευκοκυττάρων. Ο πυρετός φαίνεται να είναι μια σύνθετη νευροενδοκρινική απάντηση τόσο στη λοίμωξη όσο και στη φλεγμονή. Μια ποικιλία προφλεγμονωδών μεσολαβητών φαίνεται να χρησιμεύει ως διεγερτικός παράγοντας για την παραγωγή πυρετού. Διάφορες κυτταροκίνες, οι οποίες θα συζητηθούν σε μεταγενέστερες ενότητες, βοηθούν στη διέγερση του θερμορυθμιστικού κέντρου διεγείροντας τόσο τη σύνθεση της οικογένειας PGE όσο και μεσολαβώντας με άμεση επίδραση στο ίδιο το θερμορυθμιστικό κέντρο. Αυξημένα επίπεδα PGE2 έχουν καταδειχθεί στο εγκεφαλικό νωτιαίο υγρό εμπύρετων ζώων. Αυτή η PGE2 συντίθεται πιθανότατα εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος ως αποτέλεσμα της επαγόμενης από βακτήρια απελευθέρωσης κυτταροκινών. Η PGE2 φαίνεται να διαφοροποιεί την επίδρασή της στα θερμορυθμιστικά κέντρα εντός του υποθαλάμου- ωστόσο, ο συγκεκριμένος υποδοχέας δράσης παραμένει ασύλληπτος (20-23). Οι



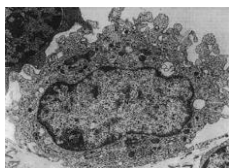
αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης, και συγκεκριμένα οι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης<sup>2</sup>, που χορηγούνται σε ανθρώπινα άτομα, διαφοροποιούν την αντιπυρετική δράση, προσφέροντας περαιτέρω υποστήριξη στο ρόλο των προσταγλανδινών στην πρόκληση της αφροδίσιας κατάστασης. Σε πειραματικά μοντέλα, η έγχυση προσταγλανδινών από μόνη της δεν προκαλεί επώδυνη αντίδραση. Ωστόσο, παρουσία προσταγλανδινών, ιδίως PGE<sub>2</sub> και PGI<sub>2</sub>, η απόκριση σε επώδυνα ερεθίσματα αυξάνεται σημαντικά (24). Δεν είναι σαφές ποια από αυτές τις δύο προσταγλανδίνες χρησιμεύει για να επιτείνει τα επώδυνα ερεθίσματα στον μεγαλύτερο βαθμό ή αν διαφορετικά άτομα ανταποκρίνονται σε διαφορετικά ερεθίσματα με διαφορετικό τρόπο. Σε ορισμένες πειραματικές μελέτες, η PGE<sub>2</sub> φαίνεται να υπερισχύει, ενώ σε άλλες η PGI<sub>2</sub> φαίνεται να είναι ο κύριος μεσολαβητής της αύξησης της νοσηρής απόκρισης (25,26). Παρόμοια με την αντίδραση που παρατηρείται στον πόνο, η έγχυση προσταγλανδινών από μόνη της δεν διεγείρει το οίδημα. Σε καταστάσεις φλεγμονής, ωστόσο, παρατηρείται αύξηση του οιδήματος λόγω της ικανότητας των προσταγλανδινών να διαστέλλουν το αγγειακό σύστημα οδηγώντας σε αυξημένη παροχή αίματος στις τραυματισμένες περιοχές (25,26). Παρουσία φλεγμονής, υπάρχει αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα δευτερογενώς λόγω της δράσης πολλών προφλεγμονωδών μεσολαβητών- αυτή η αυξημένη διαπερατότητα σε συνδυασμό με την αυξημένη ροή αίματος διεγείρει το υπερβολικό οίδημα. Πειραματικά μοντέλα υποστηρίζουν επίσης αυτό το εύρημα, καθώς η έγχυση προσταγλανδινών, συγκεκριμένα PGE<sub>2</sub> και PGI<sub>2</sub>, σε συνδυασμό με βραδυκινίνη ή παράγοντα συσσώρευσης αιμοπεταλίων (PAF) (ισχυρά διεγερτικά αυξημένης διαπερατότητας) διεγείρουν οιδηματώδεις καταστάσεις (27). Σε μια φαινομενική αντίφαση, η συστηματική χορήγηση προσταγλανδινών φαίνεται να μεσολαβεί σε μια αντιφλεγμονώδη δράση (27-28). Οι κυκλοφορούσες προσταγλανδίνες (PGE<sub>2</sub> και PGD<sub>2</sub>) αναστέλλουν τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα και τα κυκλοφορούντα T-λεμφοκύτταρα. Η αναστολή των ουδετερόφιλων επιτυγχάνεται μέσω της αναστολής της ενεργοποίησης, όπως μετράται με τη χημειοταξία και την παραγωγή υπεροξειδίου (29) Η αναστολή των μονοκυττάρων διαμεσολαβείται μέσω της μειωμένης παραγωγής διαφόρων προφλεγμονωδών μεσολαβητών όπως ο TNF-α (30). Η αναστολή των T-λεμφοκυττάρων παρατηρείται ως μείωση του πολλαπλασιασμού των T-κυττάρων, μείωση των κυτταροκινών που απελευθερώνονται και μείωση του αριθμού των μεταναστευτικών T-κυττάρων (30-32). Μέσω αυτών των τριών μηχανισμών, οι συστηματικές προσταγλανδίνες φαίνεται να αναστέλλουν τη φλεγμονώδη αντίδραση, ενώ, όπως συζητήθηκε προηγουμένως, η τοπική συσσώρευση προσταγλανδινών επιτείνει τη φλεγμονώδη αντίδραση. Όπως μπορεί κανείς να διαπιστώσει, τα τελευταία χρόνια, ο ρόλος των προσταγλανδινών έχει διεκρινιστεί σε μεγάλο βαθμό και η συμμετοχή τους στη φλεγμονώδη αντίδραση έχει τεκμηριωθεί επαρκώς. Δευτερευόντως, λόγω της πολύπλοκης φύσης τους, ωστόσο, είναι πολύ πιθανό η συμμετοχή τους να είναι ακόμη πιο σημαντική από ό,τι είναι σήμερα γνωστό. Οι πρόσφατες πρόοδοι στην κατανόηση της φύσης αυτών των μορίων έχουν οδηγήσει σε βελτιωμένους φαρμακολογικούς παράγοντες, όπως οι ειδικοί αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης στα αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Παρά την επιτυχία αυτών των

παραγόντων, ένα πράγμα είναι σαφές οι προσταγλανδίνες αποτελούν απλώς ένα κλάσμα των γνωστών τύπων προφλεγμονωδών μεσολαβητών που επηρεάζουν τον ανθρώπινο οργανισμό μπροστά στην παθολογία. Εκτός από μεσολαβητές όπως οι κυτταροκίνες και οι προσταγλανδίνες, το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος αποτελείται από μια εξαιρετικά πολύπλοκη σειρά κυτταρικών συστατικών και συστατικών που προέρχονται από το πλάσμα. Το κυτταρικό συστατικό αποτελείται από μια ποικιλία κυτταρικών τύπων, καθένας από τους οποίους έχει μια συγκεκριμένη λειτουργία. Τα κύτταρα αυτά αλληλεπιδρούν με καλά ενορχηστρωμένο τρόπο για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας της ανοσολογικής απόκρισης. Οι κυτταρικοί τύποι είναι ποικίλοι και οι λειτουργίες τους κυμαίνονται από τη διέγερση της συσσώρευσης των λευκοκυττάρων και την παρουσίαση ξένου υλικού έως την πραγματική καταστροφή και απομάκρυνση του προσβάλλοντος παθογόνου. Ορισμένα από τα πιο σημαντικά κυτταρικά συστατικά της φλεγμονώδους διαδικασίας θα περιγραφούν στις επόμενες σελίδες.

Διάφορα συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στις φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Τα ιστιοκύτταρα των ιστών και τα βασεόφιλα της κυκλοφορίας είναι αιμοποιητικά κύτταρα, τα οποία εκφράζουν μια ποικιλία επιφανειακών υποδοχέων που τους επιτρέπουν να μεταναστεύουν σε συγκεκριμένες θέσεις των ιστών, να αλληλεπιδρούν με κύτταρα και ιστούς και να ανταποκρίνονται σε μόρια ενεργοποίησης. Και οι δύο τύποι κυττάρων περιέχουν κοκκία, τα οποία χρησιμεύουν ως αποθηκευτικοί χώροι για την ισταμίνη, τη σεροτονίνη, τις κυτταροκίνες και τις πρωτεάσες. Όταν τα ευαισθητοποιημένα με IgE μαστοκύτταρα ή τα βασεόφιλα διεγείρονται είτε από αντιγόνα είτε από C3a και C5a (αναφυλακτοξίνες του συμπληρώματος), τα κοκκία απελευθερώνονται με αποτέλεσμα την έκκριση αυτών των μεσολαβητών. Αυτοί με τη σειρά τους προκαλούν μια αναστρέψιμη κυτταρική συστολή στο ενδοθήλιο, που οδηγεί στο σχηματισμό διακένων χάσματος (33,34). Αυτό αυξάνει τη διαπερατότητα του αγγειακού συστήματος οδηγώντας σε αυξημένο ιστικό οίδημα. Τόσο τα μαστοκύτταρα όσο και τα βασεόφιλα μπορούν να προκληθούν να απελευθερώσουν ισταμίνη και σεροτονίνη με άλλα μέσα, συμπεριλαμβανομένων φυσικών ερεθισμάτων όπως τραύμα ή πρωτεΐνες που εκκρίνονται από ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και ουδετερόφιλα.

Τα μακροφάγα είναι παρόντα σε διάφορους ιστούς του ξενιστή (Εικ. 1). Τα κύτταρα αυτά είναι σε θέση να αντιδρούν σε ανωμαλίες όπως η ισχαιμία ή η μεταβολική διαταραχή με την έναρξη φλεγμονώδους αντίδρασης. Όταν οι τοπικές διεργασίες είναι ανεπαρκείς και ανίκανες να απομακρύνουν τον ιστό του ξενιστή από τα ερεθίσματα έναρξης, τα μακροφάγα μαζί με άλλα κύτταρα μπορούν να κινητοποιήσουν άλλες μορφές λευκοκυττάρων (ιδίως πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα) με την ενεργοποίηση του τοπικού ενδοθηλίου και με την παραγωγή μιας ποικιλίας χημειοκινών, κυτταροκινών και άλλων λιπιδίων-διαμεσολαβητών της φλεγμονώδους αντίδρασης (34). Εάν η παθολογία συνεχιστεί και γίνει χρόνια, τα μακροφάγα είναι σε θέση να ρυθμίσουν τη μικροβιοκτόνο δραστηριότητά τους (35). Κατά την εξέταση του

ρόλου των μακροφάγων στην έναρξη,τη διάδοση και την επίλυση της φλεγμονής,είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι κάθε μακροφάγο περιέχει μεταβλητούς υποδοχείς στη μεμβράνη του,που του επιτρέπουν να ρυθμίζει τη βιοσύνθεση και την έκκριση ουσιών ως απάντηση σε ερεθίσματα από τον ιστό του ξενιστή (36).



Εικόνα 1: Μακροφάγο

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, τα μακροφάγα αλληλεπιδρούν με μια ποικιλία κυττάρων μέσα στο ανθρώπινο σώμα. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές είναι πολύπλοκες και αμοιβαίες στη φύση τους. Τα μη αιμοποιητικά κύτταρα, όπως το ενδοθήλιο, επηρεάζονται δραματικά από τα εκκριτικά προϊόντα του μακροφάγου και με τη σειρά τους έχουν βαθιά επίδραση στο ίδιο το διαρκώς προσαρμοζόμενο μακροφάγο.

Τα ουδετερόφιλα διατηρούν την ικανότητα να κινητοποιούνται από το αίμα προς τον ιστό με επακόλουθη αποκοκκίωση σε λίγα δευτερόλεπτα. Η κύρια λειτουργία τους στον φλεγμονώδη καταρράκτη είναι αυτή της ενδοκυττάρωσης (τρώγοντας) ή της εξωκυττάρωσης (εκκρίνοντας) (37).Στον φυσιολογικό ενήλικα άνθρωπο, ένα πολυμορφοπύρηνου ουδετερόφιλο βρίσκεται σε ένα από τα τρία περιβάλλοντα: στο μυελό των οστών, στο αίμα ή στους ιστούς. Ο μυελός των οστών είναι η περιοχή όπου λαμβάνει χώρα ο πολλαπλασιασμός και η ωρίμανση. Μετά τη φάση του πολλαπλασιασμού και της ωρίμανσης, τα ουδετερόφιλα απελευθερώνονται στο αίμα όπου κυκλοφορούν για περίπου 10 ημέρες. Στη συνέχεια μεταναστεύουν στους ιστούς όπου επιβιώνουν για περίπου άλλες 1-2 ημέρες. Η τελική τους τύχη μετά από αυτό είναι άγνωστη (37). Τέσσερις διακριτοί πληθυσμοί κοκκίων έχουν εντοπιστεί στα ουδετερόφιλα με κυτταροχημικές διαδικασίες και διαδικασίες κυτταρικής διαίρεσης (38). Τα αζουρόφιλα κοκκία περιέχουν μυελοπεροξειδάση (αντιβακτηριακό ένζυμο), λυσοζύμη και λυσοσωμικό ένζυμο, καθώς και μια ποικιλία άλλων παραγόντων (39). Τα ειδικά κοκκία εξ ορισμού δεν περιέχουν υπεροξειδάση (39-43). Τα κοκκία αυτά περιέχουν πολυάριθμους παράγοντες, όπως λυσοζύμη και λακτοφερρίνη (43). Τα κοκκία ζελατινάσης είναι υποσύνολα των ειδικών κοκκίων και, ως εκ τούτου, είναι αρνητικά ως προς την υπεροξειδάση (44). Ονομάζονται έτσι λόγω της υψηλής περιεκτικότητας σε ζελατινάση που βρίσκεται στα κοκκία τους (44-47). Τα εκκριτικά κυστίδια είναι μια ομάδα κυστιδίων που κινητοποιούνται εύκολα στην επιφάνεια- είναι αξιοσημείωτα για την παρουσία αλκαλικής φωσφατάσης εντός της μεμβράνης καθώς και για την παρουσία λευκωματίνης (47,48). Η αποκοκκίωση των ουδετερόφιλων μεσολαβείται από την παρουσία τραυματισμού. Τα αζουρόφιλα και τα εκκριτικά κοκκία μπορούν να απελευθερωθούν ανεξάρτητα (48-50) Ωστόσο, ανάλογα με τα ερεθίσματα, απαιτείται ταυτόχρονη απελευθέρωση για την ενίσχυση των

βακτηριοκτόνων επιδράσεων. Φαίνεται ότι υπάρχει μια ιεραρχία στην ικανότητα κινητοποίησης των κοκκίων (48). Η ιεραρχία για την κινητοποίηση για την εκκριτική λειτουργία φαίνεται να είναι τα εκκριτικά κυστίδια, τα κόκκοι ζελατινάσης, τα ειδικά κόκκοι και τέλος τα αζουρόφιλα κόκκοι που είναι λιγότερο πιθανό να κινητοποιηθούν (46). Κατά την ενεργοποίηση, τα ειδικά κοκκία, τα κοκκία ζελατινάσης και τα εκκριτικά κυστίδια συνδέονται με την πλασματική μεμβράνη μέσω των υπομονάδων του κυτοχρώματος β558. Το περιεχόμενό τους απελευθερώνεται εύκολα- ωστόσο δεν έχουν την ικανότητα να παράγουν αντιδραστικά μόρια οξυγόνου χωρίς το περιεχόμενο των αζουρόφιλων κοκκίων, συγκεκριμένα τη μυελοπεροξειδάση (46-50). Τα ηωσινόφιλα είναι ένας τύπος λευκοκυττάρων που αναγνωρίζονται από τους δίλοβους πυρήνες τους και τα μεγάλα ηωσινόφιλα κοκκία τους. Τα μεγάλα κοκκία στα ηωσινόφιλα περιέχουν υπεροξειδάση- ωστόσο, αυτή η υπεροξειδάση είναι χημικά διαφορετική από την υπεροξειδάση που βρίσκεται στα ουδετερόφιλα (51). Η υπεροξειδάση των ηωσινοφίλων δεν φαίνεται να έχει κανένα ρόλο στη βακτηριοκτόνο δράση των ηωσινοφίλων. Τα κοκκία περιέχουν επίσης μια ποικιλία πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένης της μείζονος βασικής πρωτεΐνης (MBP), μιας κατιονικής πρωτεΐνης των ηωσινοφίλων, η οποία φαίνεται να είναι κυτταροτοξική είτε για τα παράσιτα είτε για τα κύτταρα των θηλαστικών. Η MBP είναι επίσης υπεύθυνη για την επαγωγή της απελευθέρωσης ισταμίνης από τα βασεόφιλα και τα μαστοκύτταρα (40). Υπάρχουν τέσσερις γνωστές κληρονομικές ανωμαλίες των ηωσινοφίλων. Η απουσία της υπεροξειδάσης των ηωσινοφίλων, ένα αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτηριστικό, συνήθως δεν οδηγεί σε κλινικά ανιχνεύσιμα συμπτώματα (44). Το σύνδρομο Chediak-Higashi εκδηλώνεται με μεγάλα ανώμαλα κοκκία, που παρατηρούνται και στα ηωσινόφιλα (51). ένας τρίτος τύπος ανωμαλίας βρέθηκε σε μια μεμονωμένη οικογένεια. Φαίνεται να κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Τα ηωσινόφιλά τους παρουσίαζαν μεγάλα γκριζα σωματία εγκλεισμού- ωστόσο, εκδηλώνονταν χωρίς καμία κλινική ανωμαλία (50). Η τέταρτη ανωμαλία είναι η απουσία ειδικών κοκκίων που παρατηρείται τόσο στα ουδετερόφιλα όσο και στα ηωσινόφιλα, παρουσιάζοντας επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις (50).

## **Ειδικό Μέρος**

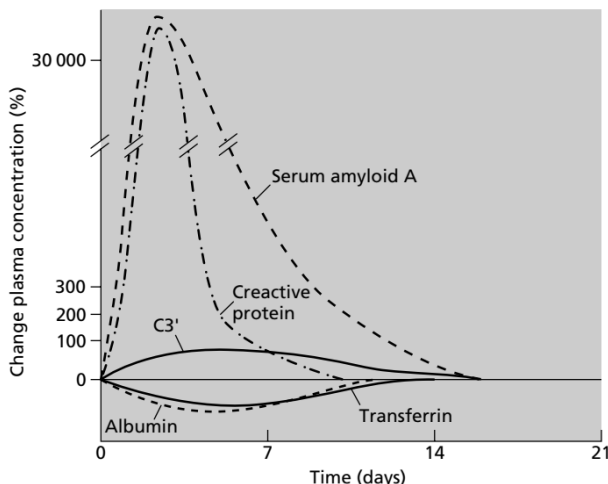
### **4.0 Απόκριση στον τραυματισμό**

Πολυάριθμες αλλαγές συμβαίνουν στο ανθρώπινο σώμα μετά την έναρξη μιας φλεγμονώδους κατάστασης. Οι αλλαγές αυτές δεν εντοπίζονται μόνο στο σημείο της παθολογίας, αλλά αφορούν επίσης πολυάριθμα συστήματα οργάνων. Η αντίδραση οξείας φάσης αντιπροσωπεύει μια κατάσταση κατά την οποία το σώμα τροποποιεί το φυσιολογικό εσωτερικό του περιβάλλον για να ανταποκριθεί κατάλληλα σε μια υποκινούμενη παθολογία. Οι αλλαγές που προκαλούνται από κυτταροκίνες στη σύνθεση πρωτεϊνών του πλάσματος, στο νευροενδοκρινικό και αιματολογικό σύστημα, στις μεταβολικές διεργασίες και στα μη πρωτεϊνικά συστατικά του πλάσματος μεσολαβούν σε αυτές τις τοπικές αλλά και απομακρυσμένες

αλλαγές. Η αρχική αντίδραση στον τραυματισμό των ιστών λαμβάνει χώρα κυρίως στο αγγειακό σύστημα, δηλαδή στα τριχοειδή αγγεία και στα μετακαπυλιακά φλεβίδια. Η φυσιολογική αγγειακή ανατομία αποτελείται από ένα στρώμα ενδοθηλίου που συνδέεται με στενές συνδέσεις και μια βασική μεμβράνη που αποτελείται από κολλαγόνο τύπου IV, γλυκοζαμινογλυκάνες και γλυκοπρωτεΐνες. Αυτή η αγγειακή ανατομία χρησιμεύει στη διατήρηση της φυσιολογικής σχέσης μεταξύ του ιστού και του κυκλοφορούντος πλάσματος και των κυτταρικών συστατικών, η οποία είναι σχέση αμοιβαίου αποκλεισμού. Μετά τον τραυματισμό του ιστού, ένα αρχικό γρήγορο βήμα είναι η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Το ενδοθήλιο, όταν ενεργοποιείται, έχει την ικανότητα να αλλάζει τις επιφανειακές του ιδιότητες και να γίνεται προσκολλητικό τόσο για τα αιμοπετάλια όσο και για τα λευκοκύτταρα. Λίγο μετά το οξύ τραύμα, το ενδοθήλιο εκφράζει μια πρωτεΐνη προσκόλλησης, την P-σελεκτίνη. Αυτή η πρωτεΐνη δεσμεύει τόσο τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα όσο και τα μονοκύτταρα- αυτή η δέσμευση ή πρόσδεση είναι που ευθύνεται για την κύλιση των λευκοκυττάρων κατά μήκος του ενδοθηλίου. Το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο διεγείρει επίσης την παραγωγή PAF. Ο συντιθέμενος PAF κατευθύνεται προς την επιφάνεια του ενδοθηλιακού κυττάρου, αλλά δεν απελευθερώνεται. Αυτός ο εντοπισμός του PAF στην επιφάνεια επάγει τη στενή δέσμευση των λευκοκυττάρων με την επακόλουθη μετανάστευσή τους και επίσης τα προετοιμάζει για απογύμνωση. Ο PAF έχει επίσης ενοχοποιηθεί για την ενεργοποίηση των διερχόμενων αιμοπεταλίων από τα δεσμευμένα λευκοκύτταρα. Τα αιμοπετάλια, αφού ενεργοποιηθούν, απελευθερώνουν μεσολαβητές όπως TxA<sub>2</sub>, σεροτονίνη και ισταμίνη, οδηγώντας στο σχηματισμό διακένων στο ενδοθήλιο και διευκολύνοντας έτσι τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων. Ο σχηματισμός των συνδέσεων χάσματος οδηγεί σε διακοπή της ενδοθηλιακής συνέχειας και έκθεση της βασικής μεμβράνης, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί περαιτέρω τα αιμοπετάλια. Αυτό οδηγεί σε έναν αυτοτροφοδοτούμενο κύκλο, ο οποίος είναι ζωτικής σημασίας για την αποκατάσταση των κατεστραμμένων ιστών. Η απάντηση του αγγειακού συστήματος στον τραυματισμό δεν είναι μόνο η αυξημένη διαπερατότητα, αλλά και η δυναμική αγγειοδιαστολή και αγγειοσύσπαση (54). Στα σημεία τραυματισμού, οι αγγειοδραστικοί μεσολαβητές, τόσο κυτταρικοί όσο και προερχόμενοι από το πλάσμα, δεσμεύονται σε ειδικούς υποδοχείς που βρίσκονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα καθώς και στον λείο μυ του αγγείου, διαδίδοντας είτε αγγειοσύσπαση είτε διαστολή. Τα αποτελέσματα της αγγειοδιαστολής και της συστολής έχουν ποικίλες επιδράσεις στον ιστό, ανάλογα με το σημείο δράσης τους. Η αγγειοδιαστολή των αρτηριδίων οδηγεί σε αυξημένη ροή αίματος σε έναν ιστό, δηλαδή σε αυξημένο οίδημα, ενώ η συστολή οδηγεί σε μειωμένη ροή αίματος, δηλαδή σε μειωμένο οίδημα (50-52). Αντίστροφα, η διαστολή των φλεβιδίων μειώνει την υδροστατική πίεση των τριχοειδών και οδηγεί σε μειωμένο σχηματισμό οιδήματος, ενώ η συστολή οδηγεί σε αυξημένη υδροστατική πίεση στα τριχοειδή και στη συνέχεια σε αυξημένο οίδημα του ιστού. Το μεταγαγγλιακό φλεβίδιο φαίνεται να είναι η πρωταρχική περιοχή ενδοθηλιακών αλλαγών για πολλούς από τους αγγειοδραστικούς μεσολαβητές (53). Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, κατά τη διάρκεια του χρόνου αμέσως

μετά από έναν τραυματισμό, ξεκινά ένας πολύπλοκος καταρράκτης βιοχημικών γεγονότων, που οδηγεί σε κυτταρική συστολή, απώλεια των στεγανών συνδέσεων και σχηματισμό ενδοθηλιακών διακένων. Αυτή η σειρά γεγονότων οδηγεί σε αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα με την επακόλουθη εξωσωματική εισροή ενδοαγγειακών υγρών στον τραυματισμένο ιστό. Η διαδικασία αυτή είναι δυναμική και αναστρέψιμη, με τη μέγιστη διαπερατότητα να εμφανίζεται εντός 10-30 λεπτών μετά τον τραυματισμό. Η φυσιολογική αγγειακή ανατομία αποκαθίσταται συνήθως εντός μιας ώρας. Έχει αποδειχθεί ότι διάφορες μέθοδοι μεταβάλλουν την πορεία της φλεγμονής, τόσο σε οξείες όσο και σε χρόνιες καταστάσεις. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) χρησιμεύουν ως σταθεροποιητές της μεμβράνης, αμβλύνοντας έτσι τις επιδράσεις του καταρράκτη του αραχιδονικού οξέος (52-55). Η χρήση των ΜΣΑΦ δεν έχει αποδειχθεί ότι επιταχύνει την επούλωση των τραυμάτων και μάλιστα έχει αποδειχθεί ότι έχει ελάχιστο όφελος στη θεραπεία οξέων τραυματισμών. Τα κορτικοστεροειδή δρουν νωρίς στον φλεγμονώδη καταρράκτη εμποδίζοντας την απελευθέρωση του αραχιδονικού οξέος. Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που να αποδεικνύουν ότι η από του στόματος χρήση κορτικοστεροειδών σε οξέα αθλητικά τραύματα είναι ευεργετική για την αποκατάσταση ενός ανθρώπου (55). Από την άλλη πλευρά, η θεραπεία με έγχυση κορτικοστεροειδών έχει υπονοηθεί σε ζωικά μοντέλα ότι είναι επωφελής για την επούλωση τραυμάτων, αλλά δεν έχουν προκύψει πειστικά δεδομένα. Η έγχυση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να περιορίζεται σε οξέα μακροτραύματα λόγω της καταβολικής επίδρασής τους και οι εγχύσεις γύρω από τενόντιες και συνδεσμικές δομές πρέπει να σταθμίζονται προσεκτικά λόγω των επιβλαβών επιδράσεων στις δομές αυτές. Φυσικές μέθοδοι όπως η θερμοθεραπεία και η κρυοθεραπεία έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της οξείας φλεγμονής. Η θερμοθεραπεία ή η εφαρμογή θερμότητας έχει αποδειχθεί ότι ανακουφίζει από τα δευτερογενή συμπτώματα της φλεγμονής, όπως οι μυϊκοί σπασμοί (56). Η κρυοθεραπεία φαίνεται να μειώνει την τοπική θερμοκρασία των ιστών και την τοπική ροή του αίματος. Αυτό χρησιμεύει στη μείωση του επακόλουθου οιδήματος και μπορεί να μεταβάλει τις δευτερογενείς νεκρωτικές επιδράσεις του αρχικού τραύματος. Οι πρωτεΐνες οξείας φάσης ορίζονται ως οι πρωτεΐνες του πλάσματος των οποίων η ποσότητα παραγωγής είτε αυξάνεται είτε μειώνεται κατά 25% μπροστά σε ένα φλεγμονώδες ερέθισμα (55). Ορισμένες από τις γνωστές πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος περιλαμβάνουν την κερουλοπλασμίνη, τα συστατικά του συμπληρώματος C3 και C4, την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και το αμυλοειδές του ορού (55-56). Οι πρωτεΐνες αυτές ονομάζονται θετικές πρωτεΐνες οξείας φάσης, δεδομένου ότι η παραγωγή τους είναι αισθητά αυξημένη. Η CRP και το αμυλοειδές του ορού είναι συνήθως παρούσες στο πλάσμα σε ίχνη. Μετά από μια φλεγμονώδη προσβολή η συγκέντρωσή τους μπορεί να αυξηθεί κατά 1000 φορές (Εικ. 2) (57). Η σύνθεση των αρνητικών πρωτεϊνών οξείας φάσης μειώνεται εξ ορισμού κατά τουλάχιστον 25%. Στις μακροχρόνια αναγνωρισμένες αρνητικές πρωτεΐνες οξείας φάσης περιλαμβάνονται η τρανσφερρίνη και η αλβουμίνη. Οι λειτουργίες αυτών των πρωτεϊνών οξείας φάσης είναι τόσο ποικίλες όσο και οι ίδιες οι πρωτεΐνες. Ορισμένες, όπως οι πρωτεΐνες του συμπληρώματος, είναι απαραίτητες για την εξάλειψη των

ξένων παθογόνων- οι λειτουργίες άλλων πρωτεϊνών, όπως η CRP, παραμένουν ασύλληπτες, αλλά μας παρέχουν έναν επαρκή δείκτη της φλεγμονώδους κατάστασης.



Εικόνα 2: Μεταβολές που παρατηρούνται στις συγκεντρώσεις των πρωτεϊνών οξείας φάσης στον ορό κατά τη διάρκεια της φλεγμονώδους αντίδρασης. (Τροποποίηση από (4))

Οι νευροενδοκρινικές μεταβολές που παρατηρούνται κατά την αντίδραση οξείας φάσης περιλαμβάνουν πυρετό, υπνηλία, ανορεξία και τροποποιημένη σύνθεση ενδοκρινικών ορμονών, όπως η ορμόνη απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης (CRH), η γλυκαγόνη, η ινσουλίνη, οι επινεφριδιακές κατεχολαμίνες, η αυξητική ορμόνη, η αδρενοκορτικοτροφική ορμόνη (ACTH), η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη, η αλδοστερόνη και η αγγειοπρεσίνη (50-55). Ως επί το πλείστον, αυτές οι αλλαγές στο νευροενδοκρινικό σύστημα δεν φαίνεται να είναι λειτουργικές, αλλά μάλλον ανεπιθύμητες παράπλευρες επιπτώσεις των μεσολαβητών της φλεγμονής. Ο πυρετός συζητήθηκε στην προηγούμενη ενότητα για τις προσταγλανδίνες, αλλά εκτός από την επίδραση της PGE στη διέγερση του πυρετού, φαίνεται ότι η κυτταροκίνη, IL-6, διεγείρει την πρόκληση πυρετού μέσω των επιδράσεών της στο θερμορυθμιστικό κέντρο (56). Η παραγωγή της IL-6 λαμβάνει χώρα στο ενδοθήλιο των υποθαλαμικών οργάνων και αποτελεί απάντηση στην IL-1 και στον TNF- $\alpha$ , κοινούς προφλεγμονώδεις μεσολαβητές (45). Όχι μόνο η φλεγμονώδης διαδικασία, αλλά και το στρες που βιώνει το σώμα, επηρεάζει το νευροενδοκρινικό σύστημα. Οι ενδοκρινικές ανωμαλίες που βιώνει ο οργανισμός είναι το αποτέλεσμα μιας πολύπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ των κυτταροκινών που σχετίζονται με τη φλεγμονή και κυριαρχούν στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (44). Κοινές αυξήσεις ορμονών παρατηρούνται στην ινσουλίνη, τις γλυκαγόνες, την κορτιζόλη και την ACTH, καθώς και σε άλλες (58). Οι IL-1, IL-6 και TNF- $\alpha$  φαίνεται να είναι από τους πιο ισχυρούς διεγέρτες του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων διεγείροντας την παραγωγή της CRH και της αργινικής αγγειοπρεσίνης, με

επακόλουθη αυξημένη παραγωγή ACTH και κορτιζόλης. Το συμπαθητικό και το επινεφριδομυελικό σύστημα ανταποκρίνονται τόσο στους προφλεγμονώδεις μεσολαβητές όσο και στις ενδοκρινικές μεταβολές, με την έκκριση νευροδιαβιβαστών. Αυτά οδηγούν περαιτέρω σε μεταβολές στο νευροενδοκρινικό περιβάλλον που σχετίζονται με την απόκριση οξείας φάσης. Ο λήθαργος, η ανορεξία και η υπνηλία φαίνεται να είναι κοινά ευρήματα κατά τη διάρκεια της αντίδρασης της οξείας φάσης. Σε πειραματικά μοντέλα, η IL-1 και ο TNF-α προκαλούν σωματογόνο δράση στα κουνέλια όταν εγχέονται στις εγκεφαλικές κοιλίες τους (59). Η IL-1 έχει αποδειχθεί εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος του ανθρώπου και φαίνεται να διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη σωματογενετική απόκριση και σε αυτούς (58-60). Αρκετές κυτταροκίνες εμπλέκονται στην παθογένεια της ανορεξίας. Σε ζωικά μοντέλα, η επαγόμενη από την IL-1 έκκριση της IL-6 φαίνεται να διεγείρει μια ανορεκτική κατάσταση- ωστόσο, δεν υπάρχουν κλινικές δοκιμές που να υποστηρίζουν αυτά τα ευρήματα στον άνθρωπο(60-62). Άλλες μελέτες σε ζώα έχουν ενοχοποιήσει την τοπική παραγωγή TNF-α καθώς και την επαγόμενη από την IL-1α έκκριση λεπτίνης (αντιδρώντα οξείας φάσης) ως διεγερτικό παράγοντα ανορεξίας (62). Στην πραγματικότητα, όπως και στους περισσότερους τύπους φλεγμονωδών αντιδράσεων, τα αίτια της είναι πιθανότατα πολυπαραγοντικά και παραμένουν ασαφή. Η αναιμία της χρόνιας φλεγμονής φαίνεται να είναι δευτερογενής σε μειωμένη παραγωγή προγονικών ερυθρών αιμοσφαιρίων, καθώς και σε μείωση της σύνθεσης ερυθροποιητίνης (63). Και τα δύο αυτά φαίνεται να μεσολαβούνται κάπως από τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Ορισμένες από αυτές τις κυτταροκίνες μειώνουν την απόκριση των προγονικών ερυθροκυττάρων στην ερυθροποιητίνη, ενώ άλλες μειώνουν τη σύνθεση της ερυθροποιητίνης (64). Η κυριότερη συνιστώσα μπορεί να είναι η μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης, δεδομένου ότι μελέτες έχουν δείξει ότι η αναιμία που είναι δευτεροπαθής σε χρόνια φλεγμονή μπορεί να ξεπεραστεί μόνο με τη χορήγηση ερυθροποιητίνης (64). Οι μεταβολικές αλλαγές που παρατηρούνται μπροστά στη χρόνια φλεγμονή περιλαμβάνουν την απώλεια σωματικής μάζας και τον αλλοιωμένο μεταβολισμό των λιπιδίων. Όπως και με τις νευροενδοκρινικές αλλαγές, αυτές είναι μάλλον μια ανεπιθύμητη επίδραση των κυκλοφορούντων κυτταροκινών παρά μια επιθυμητή απόκριση. Οι μειώσεις στην ποσότητα των σκελετικών μυών, του λιπώδους ιστού και της οστικής μάζας είναι αποτέλεσμα των επιδράσεων πολυάριθμων κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένων των IL-1, IL-6, TNF-α και ιντερφερόνης-γάμμα (IFN-γ) (64-66). Η IL-1 και η IL-6 φαίνεται να είναι οι κύριες κυτταροκίνες που ευθύνονται για την απώλεια των σκελετικών μυών, η οποία είναι αποτέλεσμα της μειωμένης πρωτεϊνοσύνθεσης καθώς και της αυξημένης πρωτεόλυσης των μυών (63). Οι μεταβολές στο μεταβολισμό των λιπιδίων έχουν ως αποτέλεσμα την απώλεια λιπώδους ιστού και τη μείωση των κυκλοφορούντων λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας, καθώς και την αύξηση των τριγλυκεριδίων του ορού, των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας και των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (60-63). Σε αντίθεση με τις κυτταροκίνες που ευθύνονται για την αποδόμηση των μυών, οι κυτταροκίνες που ευθύνονται για τον τροποποιημένο

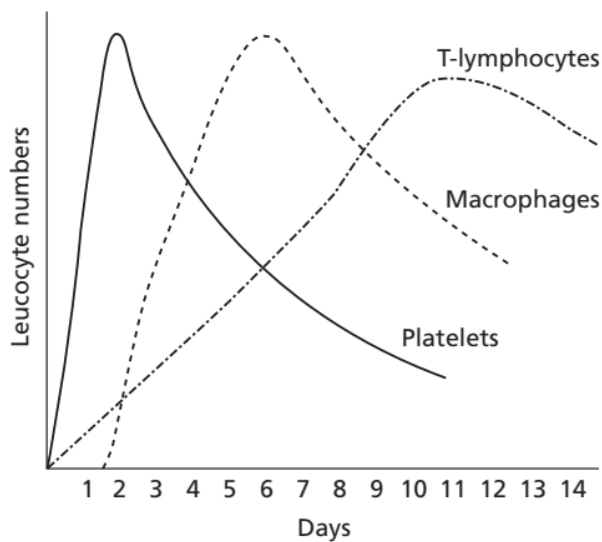


μεταβολισμό των λιπιδίων παραμένουν ασύλληπτες. Μελέτες έδειξαν ότι οι χρόνιες ενέσεις IL-6 στους πιθήκους Rhesus φαίνεται να προκαλούν μια κατάσταση υποχοληστερολαιμίας, αλλά η συσχέτιση με τον ανθρώπινο μεταβολισμό των λιπιδίων παραμένει ασαφής. Η ανοσοκαταστολή έχει επίσης ενοχοποιηθεί ως φαινόμενο οξείας φάσης (63). Η έναρξη μιας φλεγμονώδους διαδικασίας συνοδεύεται από πολυάριθμες φυσιολογικές αντιδράσεις σε σημεία απομακρυσμένα από την αρχική προσβολή. Η απόκριση οξείας φάσης σε τραυματισμό αντιπροσωπεύει μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση πολυάριθμων οργανικών συστημάτων. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές φαίνεται ότι διαμεσολαβούνται από κυτταροκίνες που σχετίζονται με τη φλεγμονή και επηρεάζονται από ρυθμιστές της λειτουργίας των κυτταροκινών, καθώς και από ενδοκρινικές ορμόνες και άλλους κυκλοφορούντες παράγοντες. Αν και οι αλλαγές αυτές παρατηρούνται συχνά σε συνδυασμό μεταξύ τους, είναι σύνηθες να υπάρχουν μεταβλητές αντιδράσεις στη φλεγμονή σε ατομική βάση.

#### 4.1 Η διαδικασία επιδιόρθωσης των ιστών

Όταν αντιμετωπίζει φλεγμονή, το σώμα αναγκάζεται να ξεκινήσει την επανορθωτική διαδικασία. Η αποκατάσταση των φυσιολογικά λειτουργικών ιστών είναι επιβεβλημένη για την επιστροφή σε επίπεδα δραστηριότητας παρόμοια με την προ του τραυματισμού κατάσταση. Μια συντονισμένη διαδικασία κυτταρικής μετανάστευσης και πολλαπλασιασμού που κατευθύνεται από συγκεκριμένους βιοχημικούς μεσολαβητές διευκολύνει αυτή την αποκατάσταση του κατεστραμμένου ιστού. Η διαδικασία αυτή χρησιμοποιεί διάφορες πτυχές των μηχανισμών άμυνας του βραχίονα και των κυττάρων για την ανακούφιση της παθολογίας που έχει προκληθεί. Μετά από έναν τραυματισμό κατά τον οποίο διαταράσσεται το αγγειακό σύστημα, η διαδικασία της ιστικής αποκατάστασης αρχίζει αμέσως. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο εκτεθειμένο κολλαγόνο διεγείρει την ενεργοποίηση με την επακόλουθη απελευθέρωση μεσολαβητών όπως η σεροτονίνη, η ισταμίνη και η TxA<sub>2</sub>, μεταξύ άλλων. Μόλις η οξεία αιμορραγία ελεγχθεί από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και τις οδούς πήξης, αρχίζει η μετανάστευση φλεγμονωδών κυττάρων στην περιοχή της βλάβης. Κατά την άμεση μετατραυματική περίοδο, τα ουδετερόφιλα κυριαρχούν στα μεταναστευτικά λευκοκύτταρα. Μπορούν να ανιχνευθούν μέσα σε 1 ώρα μετά τον τραυματισμό και κορυφώνονται περίπου σε 24-48 ώρες. Η στρατολόγηση αυτών των κυττάρων διαμεσολαβείται από τη διαδικασία της κύλισης (μέσω σελεκτινών), της προσκόλλησης (μέσω ιντεγκρινών) και της μετανάστευσης μέσω του ενδοθηλίου (40). Η μετανάστευση στο σημείο του τραυματισμού διεγείρεται από συστατικά του συμπληρώματος (C5) καθώς και από παράγοντες που απελευθερώνονται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια (54). Η λειτουργία αυτών των ουδετερόφιλων είναι η απομάκρυνση του τραύματος από το ινώδες καθώς και η έναρξη της φλεγμονής μέσω της απελευθέρωσης προφλεγμονωδών κυτταροκινών (55). Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η ρύθμιση των κυτταροκινών γίνεται κυρίως σε επίπεδο μεταγραφής. Το αγγελιοφόρο RNA του TNF-α είναι

εμφανές στο σημείο του τραυματισμού εντός 12 ωρών, με κορύφωση στις 72 ώρες. Αυτή η αύξηση του mRNA μπορεί να διαρκέσει έως και 5 ημέρες μετά τον τραυματισμό (43). Καθώς ο αριθμός των ουδετερόφιλων αρχίζει να μειώνεται, παρατηρείται ταυτόχρονη αύξηση του αριθμού των μακροφάγων. Αυτή η αύξηση των μακροφάγων φαίνεται να κορυφώνεται σε 5-7 ημέρες. Η στρατολόγηση αυτών των κυκλοφορούντων μακροφάγων στο σημείο του τραυματισμού είναι δευτερογενής σε παράγοντες που απελευθερώνονται τόσο από τα αιμοπετάλια όσο και από τα ουδετερόφιλα (46). Αυτά τα μακροφάγα χρησιμεύουν ως κύρια πηγή αυξητικών παραγόντων και κυτταροκινών που στρατολογούν και ενεργοποιούν πρόσθετα μακροφάγα και ινοβλάστες. Τα μακροφάγα λειτουργούν στην απομάκρυνση της παθολογίας, τη στρατολόγηση άλλων φλεγμονωδών κυττάρων, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την αναγέννηση των περιφερικών νεύρων (49-55). Έχει αποδειχθεί ότι τα T-λεμφοκύτταρα είναι παρόντα στα σημεία τραυματισμού από την πρώτη ώρα μετά τον τραυματισμό και κορυφώνονται μεταξύ 7 και 14 ημερών αργότερα (Εικ. 3) (33). Η λειτουργία τους δεν είναι σαφώς κατανοητή, αν και έχει αποδειχθεί ότι η απουσία τους οδηγεί σε μειωμένη αντοχή του τραύματος και σε μικρότερες ποσότητες εναπόθεσης κολλαγόνου. Αντίθετα, η παρατεταμένη ενεργοποίηση των T-κυττάρων φαίνεται να οδηγεί σε υπερβολική ίνωση, όπως παρατηρείται στο σχηματισμό κελοειδών (51). Αυτό μπορεί λογικά να επεκταθεί σε περιοχές χρόνιας φλεγμονής, όπου παρατηρούνται αυξημένες ποσότητες ίνωσης, πιθανώς δευτερογενώς λόγω παρατεταμένης ενεργοποίησης των T-κυττάρων (60).



Εικόνα 3: Μετά από τραυματισμό βιολογικού ιστού, η μετανάστευση των χαρακτηριστικών λευκοκυττάρων στον κατεστραμμένο ιστό ακολουθεί ένα σταθερό πρότυπο. Η διάρκεια της παρουσίας τους εξαρτάται από το μέγεθος του τραύματος. (Τροποποίηση από (50)).

Μετά τη στρατολόγηση λευκοκυττάρων και ινοβλαστών, σχηματίζεται ένας ιστός που ονομάζεται κοκκώδης ιστός. Ο ιστός αυτός ονομάστηκε αρχικά κοκκώδης ιστός λόγω της κοκκώδους εμφάνισης των νεοσχηματιζόμενων αιμοφόρων αγγείων. Ο κοκκώδης ιστός αναπτύσσεται από τον συνδετικό ιστό που περιβάλλει το σημείο του τραυματισμού καθώς και από τα πρόσφατα μεταναστευμένα λευκοκύτταρα, τους ινοβλάστες και τους μυοϊνοβλάστες. Με την πάροδο ενός χρονικού διαστήματος, αυτός ο κοκκώδης ιστός αντικαθίσταται σταδιακά από πιο οργανωμένο κολλαγόνο, το οποίο αναδιαμορφώνεται για να σχηματίσει τελικά οργανωμένο ουλώδη ιστό. Παρόλο που η φλεγμονή θεωρείται συχνά ως ανεπιθύμητο αποτέλεσμα του τραύματος ή της υπερπροπόνησης, αντιπροσωπεύει μια φυσιολογική κατάσταση αποκατάστασης, σκοπός της οποίας είναι να επιστρέψει το άτομο σε κατάσταση λειτουργικής αποκατάστασης. Η ανάπτυξη μιας φλεγμονώδους αντίδρασης είναι πολύπλευρη, χρησιμοποιώντας πολλά από τα συστήματα του σώματος για να μεσολαβήσει στον σκοπό της. Πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ κυτταρικών συστατικών και συστατικών που προέρχονται από το πλάσμα χρησιμεύουν για την έναρξη, τη διάδοση και τη ρύθμιση της φλεγμονώδους αντίδρασης. Λίγο μετά από μια φυσιολογική προσβολή κατά την οποία προκαλείται διαταραχή του αγγειακού συστήματος, τα αιμοπετάλια συσσωρεύονται στο σημείο του τραυματισμού. Μέσω των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των αιμοπεταλίων, του εκτεθειμένου κολλαγόνου και των ενδοθηλιακών κυττάρων, εκκρίνονται παράγοντες που χρησιμεύουν για τη διάδοση πολυάριθμων λειτουργιών. Η αγγειοσύσπαση στο σημείο του τραυματισμού χρησιμεύει αρχικά στη μείωση της ροής του αίματος, ελαχιστοποιώντας έτσι την ποσότητα της απώλειας αίματος στο σημείο του τραυματισμού. Στο ενδοθήλιο σχηματίζονται διασυνδέσεις χάσματος για να διευκολυνθεί η διαενδοθηλιακή μετανάστευση των κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων προκειμένου να αποκτήσουν πρόσβαση στο σημείο της παθολογίας. Η τοπική έκκριση κυτταροκινών και χημειοκινών, οι οποίες χρησιμεύουν ως χημειοελκυστικά, υποβοηθά τη συσσώρευση λευκοκυττάρων στο σημείο του τραυματισμού. Ανάλογα με τον τύπο της παθολογικής προσβολής, το είδος και οι ποσότητες των κυτταροκινών, καθώς και άλλων διεγερτών της κυτταρικής μετανάστευσης (πρωτεΐνες συμπληρώματος, σύμπλοκα αντιγόνου-αντισώματος), ποικίλλουν. Η μεταβλητότητα αυτών των σημάτων είναι αυτή που υπαγορεύει τον τύπο των κυτταρικών συστατικών που στρατολογούνται στο σημείο του τραυματισμού. Ανεξάρτητα από τους κυτταρικούς μεσολαβητές, ο τελικός στόχος είναι η ίδια αφαίρεση του ασθενούς ιστού με την επακόλουθη αναγέννηση ιστού, λειτουργικά ισοδύναμο με την προ της ασθένειας κατάσταση. Ανάλογα με τον τύπο και τη διάρκεια της προσβολής, θα εναποτεθούν μεταβλητές ποσότητες νεοσύστατου ιστού. Αυτός ο νεοσχηματισμένος ιστός παίρνει συνήθως τη μορφή κολλαγόνου με τη φυσιολογική και ιστολογική εμφάνιση της ίνωσης. Εάν η παθολογική προσβολή είναι μικρή, η αναλογία της ίνωσης προς τον φυσιολογικό ιστό παραμένει μικρή και η λειτουργικότητα του αρχικού ιστού παραμένει ανέπαφη. Σε περιπτώσεις παρατεταμένης παθολογικής προσβολής, ο λόγος της ίνωσης προς τον φυσιολογικό ιστό είναι αυξημένος, θέτοντας έτσι σε κίνδυνο τη

λειτουργία του ιστού του ξενιστή. Για το λόγο αυτό, τόσο ο αθλητής όσο και ο ιατρός προσπαθούν να ελαχιστοποιήσουν την ποσότητα της φλεγμονής.

## 5.0 Κυτταρικά και Μοριακά Γεγονότα

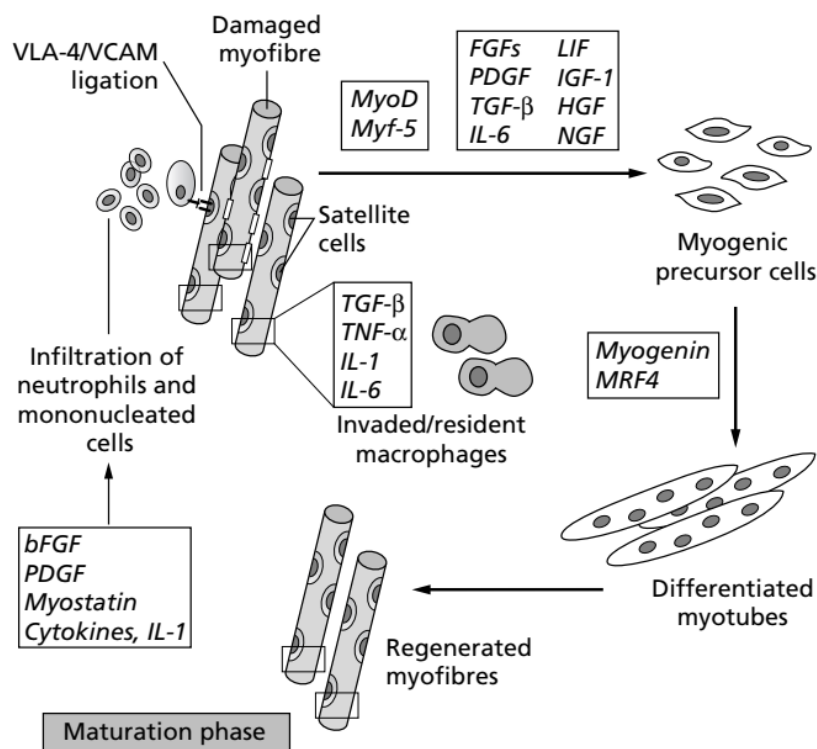
Οι μυϊκές βλάβες παρατηρούνται συχνά μετά από αθλητικούς τραυματισμούς. Η ικανότητα των σκελετικών μυών να αναγεννώνται μετά από έναν τραυματισμό είναι ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά τους και οι μυϊκές ίνες καταστρέφονται και αποκαθίστανται επανειλημμένα κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής. Σε ανατομικό επίπεδο, οι τραυματισμοί διακρίνονται συνήθως σε τραυματισμούς διάτμησης, στους οποίους σχίζονται τόσο οι μυϊκές ίνες όσο και το πλαίσιο, και σε τραυματισμούς *in situ*, στους οποίους μόνο οι μυϊκές ίνες υφίστανται βλάβη, όπως μετά από επαναλαμβανόμενες έκκεντρες συσπάσεις. Οι διατμητικές κακώσεις προκύπτουν κυρίως από άμεσο τραύμα στο σκελετικό μυ ή τραυματισμούς από διάταση, ενώ οι *in situ* κακώσεις ακολουθούν εξαντλητική άσκηση, εφαρμογή τοπικών αναισθητικών ή προκαλούνται από ασθένειες. Η θεραπεία και η πρόγνωση των μυϊκών τραυματισμών ποικίλλουν σε μεγάλο βαθμό ανάλογα με τη σοβαρότητα και την έκταση του τραύματος, αλλά ανεξάρτητα από την προέλευση του τραυματισμού, ο σκελετικός μυς θα αναγεννηθεί. Σε απάντηση σε τραυματισμό, ο σκελετικός μυς αναγεννάται ακολουθώντας δύο τύπους αναγέννησης. Η επιμορφική αναγέννηση συναντάται κυρίως στα αμφίβια και δημιουργεί ένα ολόκληρο νέο άκρο μετά από ακρωτηριασμό (56). Σε αντίθεση με τα αμφίβια, ο σκελετικός μυς αναγεννάται στα θηλαστικά χρησιμοποιώντας τα υπολείμματα του αρχικού συμπλέγματος μυοϊνών. Εδώ θα ανασκοπήσουμε και θα συζητήσουμε ορισμένα σημαντικά κυτταρικά γεγονότα που ακολουθούν τη μυϊκή βλάβη στα θηλαστικά, ενώ η επιμορφική αναγέννηση δεν θα εξεταστεί περαιτέρω. Η μυϊκή αναγέννηση έχει σε γενικές γραμμές χωριστεί σε δύο τύπους: τη συνεχή και τη ασυνεχή αναγέννηση (55). Η ασυνεχής αναγέννηση, εμβρυϊκού τύπου, χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό νέων αναγεννημένων μυϊκών ινών από μυοβλαστικά κύτταρα. Αντίθετα, η συνεχής αναγέννηση, οφθαλμικού τύπου, έχει ως αποτέλεσμα την εκφύλιση από το άκρο του τμήματος μιας μερικώς κατεστραμμένης μυϊκής ίνας.

## 5.1 Δομή του σκελετικού μύος των ενηλίκων

Οι μυϊκές ίνες περιβάλλονται από το βασικό έλασμα. Μεταξύ του βασικού ελάσματος και του σαρκολεμύματος των μυϊκών ινών βρίσκονται τα δορυφορικά κύτταρα. Αυτά τα μη εξειδικευμένα μονοπύρρηνα κύτταρα, τα οποία περιγράφηκαν για πρώτη φορά σε μυς βατράχου, είναι γνωστό ότι έχουν μυογενετικό δυναμικό και μεσολαβούν στη μεταγεννητική ανάπτυξη των σκελετικών μυών (60). Εκτός

από το ρόλο τους στη μυϊκή υπερτροφία και τη μεταγεννητική ανάπτυξη, υπάρχει πλέον ένας μεγάλος όγκος στοιχείων που δείχνουν ότι τα δορυφορικά κύτταρα λειτουργούν ως βλαστικά κύτταρα που παρέχουν μυοβλάστες για τη μυϊκή αναγέννηση στους ενήλικες. Η ακριβής προέλευση των δορυφορικών κυττάρων δεν έχει προσδιοριστεί σαφώς. Ωστόσο, φαίνεται ότι αυτά τα μυογενετικά κύτταρα προέρχονται από πρώιμους μυοβλάστες που δεν ενσωματώθηκαν στην αναπτυσσόμενη συγκυττάρια και παρέμειναν στην επιφάνεια όλων των ινών (52). Τα δορυφορικά κύτταρα που γειτνιάζουν με ώριμες μυϊκές ίνες δεν εκφράζουν ειδικούς δείκτες δεσμευμένων μυοβλαστών, όπως οι πρώιμα δρώντες ρυθμιστικοί παράγοντες μυογένεσης (MRFs), οι Myf-5 και MyoD, οι αυξητικοί παράγοντες ή άλλοι γνωστοί δείκτες τελικής διαφοροποίησης. Το εύρημα αυτό συνάδει με την υπόθεση ότι τα δορυφορικά κύτταρα είναι βλαστικά κύτταρα με ταυτότητα διαφορετική από εκείνη των μυοβλαστών. Το μικροπεριβάλλον των δορυφορικών κυττάρων, οι διαθέσιμοι αυξητικοί παράγοντες και οι MRFs διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη δημιουργία δεσμευμένων μυοβλαστών. Υπάρχουν πλέον διαθέσιμα στοιχεία ότι οι δορυφορικά κύτταρα διαιρούνται σε υποκατηγορίες με βάση την κύτταρα διαιρούνται σε υποκατηγορίες με βάση την τύπο ίνας στον οποίο βρίσκονται. Επιπλέον, υπάρχει ότι τα δορυφορικά κύτταρα αποτελούν έναν ετερογενή πληθυσμό με βάση το προφίλ των γονιδίων τους, έκφρασης (35). Έχει αποδειχθεί ότι τα δορυφορικά κύτταρα έχουν εγγενείς ιδιότητες που εξαρτώνται από τη μυϊκή τους προέλευση και είναι ανεξάρτητες από περιβαλλοντικές ενδείξεις (45). Τα δορυφορικά κύτταρα που προέρχονται είτε από αργούς είτε από γρήγορους μύες παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές στην έκφραση διαφόρων πρωτεϊνών οικογένειες όπως μεταβολικά ένζυμα, ορμονικές υποδοχείς ή την ικανότητα έκφρασης MRFs. Αυτές οι διαφορές θα μπορούσαν να έχουν συνέπειες στην ικανότητα των αργών και γρήγορων μυών να αναγεννούνται μετά από τραυματισμό. Τα δορυφορικά κύτταρα βρίσκονται κανονικά σε μη πολλαπλασιαστική, ήρεμη κατάσταση, αλλά ενεργοποιούνται σε απόκριση σε μυϊκό τραυματισμό (44). Πολλαπλοί γύροι πολλαπλασιασμού αυτών των βλαστικών κυττάρων συμβαίνουν μετά την ενεργοποίησή τους, δημιουργώντας πρόδρομα μυογενετικά κύτταρα (56). Ο αριθμός των δορυφορικών κυττάρων ηρεμίας εξαρτάται από την ηλικία και τον τύπο της μυϊκής ίνας. Ο σκελετικός μυς των νεαρών ζώων περιέχει υψηλότερη συγκέντρωση δορυφορικών κυττάρων από ό,τι στους ενήλικες (55). Το ποσοστό των δορυφορικών κυττάρων στους μύες μειώνεται με την ηλικία, και μάλιστα ταχύτερα από τη γέννηση έως τη σεξουαλική ωριμότητα απ' ό,τι στους ενήλικες. Η μείωση του ποσοστού των δορυφορικών κυττάρων με τη γήρανση είναι αποτέλεσμα της αύξησης των μυονουκλεϊκών κυττάρων τόσο στις οξειδωτικές όσο και στις γλυκολυτικές μυϊκές ίνες και της μείωσης του συνολικού αριθμού των δορυφορικών κυττάρων. Από την άλλη πλευρά, η πυκνότητα των δορυφορικών κυττάρων είναι υψηλότερη στον οξειδωτικό από ό,τι στον γλυκολυτικό ιστό, τόσο σε επίπεδο ολόκληρου του μύος όσο και σε επίπεδο μεμονωμένων ινών (56). Αυτή η ετερογένεια στην περιεκτικότητα των δορυφορικών κυττάρων μεταξύ των τύπων μυϊκών ινών έχει συσχετιστεί με την αύξηση της πυκνότητας των δορυφορικών κυττάρων με την εγγύτητα των τριχοειδών αγγείων και των συνδέσεων των

κινητικών νευρώνων. Ενώ ο πληθυσμός των δορυφορικών κυττάρων μειώνεται με την ηλικία, ο αριθμός τους παραμένει σχετικά σταθερός σε επαναλαμβανόμενους κύκλους εκφύλισης-αναγέννησης. Το εύρημα αυτό υπογραμμίζει την εγγενή ικανότητα αυτών των βλαστικών κυττάρων για αυτοανανέωση (45). Τουλάχιστον τρία μοντέλα έχουν προταθεί για να εξηγήσουν την αυτοανανέωση των δορυφορικών κυττάρων, τα οποία περιλαμβάνουν είτε πρώιμα δρώντα MRFs, είτε ασύμμετρη διαίρεση των δορυφορικών κυττάρων και/ή την αποδιαφοροποίηση των δεσμευμένων μυογενετικών πρόδρομων κυττάρων (64). Ο τραυματισμός των σκελετικών μυών ακολουθείται γενικά από μια σειρά διεργασιών που περιλαμβάνουν τρεις φάσεις: μια εκφυλιστική φάση, μια αναγεννητική φάση και μια φάση ωρίμανσης (Εικ. 4) (65). Πολλά πειραματικά αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι οι βασικοί μηχανισμοί που διέπουν τις κυτταρικές αποκρίσεις σε οξύ τραύμα είναι καλά διατηρημένοι ανεξάρτητα από τον τύπο του αρχικού τραυματισμού. Αν και η αλληλουχία των κυτταρικών αποκρίσεων της αναγέννησης των τραυματισμένων μυών είναι περίπου σταθερή και καλά καθορισμένη, η χρονική πορεία των διαδικασιών της μυϊκής αναγέννησης συνδέεται στενά με τους τύπους του μυϊκού τραυματισμού (66). Χρησιμοποιώντας δραστικά πειραματικά μοντέλα, έχει αποδειχθεί ότι η αναγεννητική διαδικασία λαμβάνει χώρα νωρίτερα μετά από *in situ* τραυματισμούς χωρίς καταστροφή της βασικής μεμβράνης, παρά μετά από απονεύρωση/απονεύρωση του μυός (43).



Εικόνα 4: Σχηματική αναπαράσταση των κυτταρικών και μοριακών συμβάντων που εμπλέκονται στην ενεργοποίηση των δορυφορικών κυττάρων (Τροποποιημένο από (56))

Το ποσοστό των δορυφορικών κυττάρων στους μύες μειώνεται με την ηλικία, και μάλιστα ταχύτερα από τη γέννηση έως τη σεξουαλική ωριμότητα απ' ό,τι στους ενήλικες. Η μείωση του ποσοστού των δορυφορικών κυττάρων με τη γήρανση είναι αποτέλεσμα της αύξησης των μυονουκλεϊκών κυττάρων τόσο στις οξειδωτικές όσο και στις γλυκολυτικές μυϊκές ίνες και της μείωσης του συνολικού αριθμού των δορυφορικών κυττάρων. Από την άλλη πλευρά, η πυκνότητα των δορυφορικών κυττάρων είναι υψηλότερη στον οξειδωτικό από ό,τι στον γλυκολυτικό ιστό, τόσο σε επίπεδο ολόκληρου του μυός όσο και σε επίπεδο μεμονωμένων ινών (57). Αυτή η ετερογένεια στην περιεκτικότητα των δορυφορικών κυττάρων μεταξύ των τύπων μυϊκών ινών έχει συσχετιστεί με την αύξηση της πυκνότητας των δορυφορικών κυττάρων με την εγγύτητα των τριχοειδών αγγείων και των συνδέσεων των κινητικών νευρώνων. Ενώ ο πληθυσμός των δορυφορικών κυττάρων μειώνεται με την ηλικία, ο αριθμός τους παραμένει σχετικά σταθερός σε επαναλαμβανόμενους κύκλους εκφύλισης-αναγέννησης. Το εύρημα αυτό αναδεικνύει την εγγενή ικανότητα αυτών των βλαστικών κυττάρων για αυτοανανέωση (57). Τουλάχιστον τρία μοντέλα έχουν προταθεί για να εξηγήσουν την αυτοανανέωση των δορυφορικών κυττάρων, τα οποία περιλαμβάνουν είτε πρώιμα δρώντα MRFs, μια ασύμμετρη διαίρεση των δορυφορικών κυττάρων και/ή την διαφοροποίηση των δεσμευμένων πρόδρομων μυογενετικών κυττάρων (23). Ο τραυματισμός των σκελετικών μυών ακολουθείται γενικά από μια σειρά διεργασιών που περιλαμβάνουν τρεις φάσεις: μια εκφυλιστική φάση, μια αναγεννητική φάση και μια φάση ωρίμανσης (Εικ. 3.2) (56). Πολλοί πειραματικά αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι οι βασικοί μηχανισμοί που διέπουν τις κυτταρικές αποκρίσεις σε οξύ τραύμα διατηρούνται καλά, ανεξάρτητα από τον τύπο του αρχικού τραυματισμού. Αν και η αλληλουχία των κυτταρικών αποκρίσεων της αναγέννησης των τραυματισμένων μυών είναι περίπου σταθερή και καλά καθορισμένη, η χρονική πορεία των διαδικασιών αναγέννησης των μυών συνδέεται στενά με τους τύπους του μυϊκού τραυματισμού (58). Χρησιμοποιώντας δραστικά πειραματικά μοντέλα, έχει αποδειχθεί ότι η αναγεννητική διαδικασία λαμβάνει χώρα νωρίτερα μετά από τραυματισμούς *in situ* χωρίς καταστροφή της βασικής μεμβράνης, από ό,τι σε μετά από απονεύρωση/αγγείωση των μυών. (61). Η αναγέννηση των μυοϊνών αρχίζει μετά τη φαγοκυττάρωση των κυτταρικών υπολειμμάτων. Το πρώτο βήμα της αναγέννησης περιλαμβάνει την ενεργοποίηση των δορυφορικών κυττάρων από τη σχετικά αδρανή τους κατάσταση, δημιουργώντας πρόδρομα μυογενετικά κύτταρα. Στη συνέχεια, πολλαπλασιάζονται, διαφοροποιούνται σε μυοβλάστες και συγχωνεύονται για να σχηματίσουν πολυπύρηνους μυοσωλήνες που στη συνέχεια διαφοροποιούνται σε μυοϊνες. Οι μυοβλάστες είναι πρόδρομα μυογενετικά κύτταρα που εκφράζουν μυογενετικούς δείκτες. Αυτό το μεταγενέστερο στάδιο της αναγέννησης οδηγεί σε ώριμες ίνες που περιλαμβάνουν ενήλικες ισομορφές διαφόρων οικογενειών πρωτεϊνών, σύμφωνα με τον αναμενόμενο μυϊκό φαινότυπο (51). Η ενεργοποίηση των δορυφορικών κυττάρων και η διαφοροποίησή τους σε μυοβλάστες δεν αρχίζει μέχρις ότου απομακρυνθούν τα νεκρωτικά υπολείμματα εντός των κυλίνδρων του αναγεννώμενου βασικού ελάσματος από τα μακροφάγα (64). Οι περισσότεροι μυοβλάστες που αναδύονται

σε νέες μυϊκές ίνες προκύπτουν από τοπικά δορυφορικά κύτταρα κάτω από το βασικό έλασμα. Αν και το πρόβλημα αυτό δεν έχει διευθετηθεί πλήρως, φαίνεται ότι υπάρχει μικρή στρατολόγηση δορυφορικών κυττάρων από γειτονικούς μύες και, στις περισσότερες περιπτώσεις, η επιδιόρθωση ενός μύος είναι ευθύνη του εγγενούς πληθυσμού δορυφορικών κυττάρων του κατεστραμμένου μύος (46).

Η διαφοροποίηση των πρόδρομων μυογενετικών κυττάρων χαρακτηρίζεται από την ικανότητα των μυοβλαστών να συνθέτουν πρωτεΐνες ειδικές για τους μύς. Στη συνέχεια, οι διαφοροποιημένοι μυοβλάστες μεταναστεύουν ο ένας δίπλα στον άλλο, χάνουν τις μεμβράνες τους και συγχωνεύονται για να σχηματίσουν πολυπύρηνους μυοσωλήνες. Η σύντηξη των μυοβλαστών για το σχηματισμό μυοσωλήνων συνδέεται με την έκφραση ειδικών για τους μύς πρωτεϊνών. Με τη σύντηξη των μυοβλαστών συμβαίνουν εντυπωσιακές αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση και τα γονίδια που κωδικοποιούν ειδικές για τους μύς πρωτεΐνες είναι ενεργοποιούνται. Η παρουσία συγκεκριμένων πρωτεϊνών στον ιστό είναι απαραίτητη για την παραγωγή μιας βιώσιμης κυτταρικής δομής ή/και για την ανάληψη ενός ειδικού για τον ιστό ρόλου, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τις ιδιότητες ενός συστήματος. Έτσι, ο σκελετικός μύς μπορεί να προσεγγιστεί από μοριακή άποψη, ιδίως οι συσταλτές πρωτεΐνες που ευθύνονται για τη μηχανική λειτουργία και απόδοση. Αρκετές οικογένειες πρωτεϊνών παρουσιάζουν υψηλό βαθμό μοριακής παραλλακτικότητας, λόγω της ύπαρξης πολλαπλών ισομορφών. Ορισμένες από τις πρωτεΐνες που ευθύνονται για τις συσταλτικές και μεταβολικές ιδιότητες υπάρχουν ως ώριμες ισομορφές ενηλίκων και ως ανώριμες ισομορφές ανάπτυξης.

Οι σκελετικοί μύες χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη πολυάριθμων τύπων ινών και μια εξαιρετικά οργανωμένη διάταξη, που έχει ως αποτέλεσμα μια ποικιλία λειτουργικών δυνατοτήτων. Μια υψηλή μοριακή ποικιλία μυοϊνδιακών και ενζυμικών πρωτεϊνών, λόγω της ύπαρξης πολλαπλών ισομορφών, ευθύνεται για αυτή την ποικιλομορφία των μυϊκών ινών. Τρία ισοζυμικά συστήματα έχουν ιδιαίτερη σημασία για τη λειτουργική ετερογένεια των τύπων μυοϊνών: η μυοσίνη και ιδίως οι ισομορφές της βαριάς αλυσίδας της μυοσίνης (MHC), τα ισοζύμια της ρεατινικής κινάσης (CK) και η γαλακτική αφυδρογονάσης (LDH) (45).

Μια από τις πιο κατατοπιστικές μεθόδους για την οριοθέτηση των τύπων μυϊκών ινών βασίζεται στην εξέταση των ειδικών προφίλ μυοσίνης. Η μυοσίνη είναι το βασικότερο τμήμα του συσταλτού μηχανισμού και συμβάλλει στη λειτουργική ποικιλομορφία των μυϊκών ινών. Έχει αποδειχθεί ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των ισομορφών μυοσίνης, των συσταλτών ιδιοτήτων και των φυσιολογικών μετρήσεων των μυϊκών ινών (56). Η σύνθεση των ισομορφών μυοσίνης αποτελεί επομένως μοριακό δείκτη για τις διάφορες μυϊκές ίνες, για τη φυσιολογική κατάσταση του μυϊκού ιστού και για την κατάσταση ωρίμανσης των αναγεννημένων μυών. Είναι γνωστό ότι η μυϊκή αναγέννηση αναπαριστά την εμβρυϊκή ανάπτυξη των σκελετικών μυϊκών ινών. Η νέα μυογένεση που λαμβάνει χώρα στους αναγεννώμενους μύες έχει συσχετιστεί με τη μυογένεση που λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής ανάπτυξης. Τα κύρια



στάδια της αναγέννησης αναπαριστούν στενά εκείνα της φυσιολογικής οντογένεσης και οι δύο αυτοί τύποι μυογένεσης εμφανίζουν πολλά παρόμοια μορφολογικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά (60). Ωστόσο, η μετάβαση από τις ανώριμες στις ενήλικες ισομορφές είναι πιο πρόωμη στις αναγεννώμενες από ό,τι στις στους αναπτυσσόμενους μύες (60).

Το σαρκομερικό μόριο μυοσίνης είναι ένα εξαμερές, που αποτελείται από δύο MHC, δύο βασικές ή αλκαλικές ελαφρές αλυσίδες μυοσίνης (MLC) και δύο ρυθμιστικές ή φωσφορυλιώσιμες MLC. Οι MHC αποτελούν περίπου το 85% του μορίου μυοσίνης. Αυτή η υπομονάδα έχει βρεθεί ότι είναι τόσο εξαιρετικά συντηρημένη από δομική άποψη όσο και ιδιαίτερα πολυμορφική (δηλαδή υπάρχει σε πολυάριθμες ισομορφές). Δύο αναπτυξιακές ισομορφές έχουν περιγραφεί στους σκελετικούς μύες αρουραίων και ανθρώπων: MHC-emb, που επικρατεί στα εμβρυϊκά στάδια, και MHC-neo, που επικρατεί στα περιγεννητικά στάδια (55). Οι σκελετικοί μύες των αρουραίων περιέχουν τρεις κύριες γρήγορες ισομορφές MHC, που ονομάζονται MHC-IIa, MHC-IIx και MHC-IIb, και μία αργή ισομορφή, που ονομάζεται MHC-β/slow, η οποία υπάρχει στις αργές ίνες (55). Η μυϊκή ανάπτυξη χαρακτηρίζεται από την ασύγχρονη διαφοροποίηση διαδοχικών γενεών ινών σε τουλάχιστον πρωτογενείς και δευτερογενείς γενεές μυϊκών ινών στους αρουραίους. Αυτά τα διαδοχικά γεγονότα έχουν περιγραφεί κυρίως σε αρουραίους και ποντίκια, δεδομένου ότι σε αυτά τα είδη υπάρχει πληρέστερη εικόνα της έκφρασης των ισομορφών MHC. Στα πρώιμα στάδια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, όλες οι ίνες εκφράζουν υψηλά επίπεδα MHC-emb και χαμηλά επίπεδα MHC-neo και MHC-β/slow. Μέχρι τις 16-17 ημέρες, ο MHC-β/slow και ο MHC-neo διαχωρίζονται σε διαφορετικές μυϊκές ίνες και τότε είναι ανιχνεύσιμη η διαφοροποίηση των ινώδους τύπου (53). Σε αυτό το στάδιο της μυϊκής ανάπτυξης, οι ίνες πρωτογενούς γενιάς εκφράζουν είτε MHCemb και MHC-β/slow, είτε MHC-neo και MHCemb. Οι ίνες δευτερογενούς γενιάς εκφράζουν κυρίως MHC-neo. Η κύρια φάση της ωρίμανσης των μυϊκών ινών λαμβάνει χώρα κατά την περιγεννητική περίοδο, με την εμφάνιση των ενήλικων γρήγορων ισομορφών MHC και την εμφάνιση των οριστικών τύπων ινών. Οι μυϊκές ίνες που εκφράζουν MHC emb και MHC-neo υφίστανται περαιτέρω διαδικασία διαφοροποίησης κατά τη διάρκεια της μεταγεννητικής εβδομάδας στους αρουραίους. Προκύπτει ένας από τους τέσσερις κύριους φαινότυπους ινώδους τύπου, που χαρακτηρίζεται από την έκφραση τουλάχιστον μιας από τις τέσσερις ενήλικες ισομορφές MHC (65). Αυτές οι ενήλικες ισομορφές MHC συν-εκφράζονται αρχικά με MHC-emb ή/και MHC-neo, οι οποίες εξαφανίζονται προοδευτικά κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της ζωής. Το προφίλ των ισομορφών MHC των μυϊκών ινών δεν καθορίζεται οριστικά κατά την πρόωμη μεταγεννητική περίοδο, αλλά υφίσταται περαιτέρω αλλαγές με τη γήρανση. Οι νέες μυϊκές ίνες που σχηματίζονται μετά από μυϊκό τραυματισμό εκφράζουν παροδικά αναπτυξιακές ισομορφές μυοσίνης πριν μεταβούν σε ενήλικες ισομορφές. Οι ανώριμοι τύποι μυοσίνης συντίθενται πριν επιτευχθεί ένα φυσιολογικό ενήλικο πρότυπο (43). Ωστόσο, οι εμβρυϊκές και νεογνικές ισομορφές εξαφανίζονται ταχύτερα κατά τη διάρκεια της αναγέννησης από ό,τι κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής μυογένεσης (54).

Επιπλέον, τόσο οι μύες ταχείας όσο και οι μύες βραδείας σύσπασης που αναγεννώνται παρουσιάζουν την ίδια μετάβαση, πρώτα προς ένα προφίλ ισομορφών κυρίως ταχείας μορφής και δεύτερον προς ένα προφίλ βραδείας μορφής για τους μύς βραδείας σύσπασης.

Δεν είναι σαφές μέχρι σήμερα αν τα δορυφορικά κύτταρα προγραμματίζονται να εκφράζουν συγκεκριμένες ισομορφές μυοσίνης. Ορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα δορυφορικά κύτταρα δεν είναι προκαθορισμένα όσον αφορά τον τύπο των ενήλικων μυοσυνών που θα συσσωρευτούν στις ίνες που σχηματίζουν (32). Το εύρημα αυτό υποστηρίζει την άποψη ότι το πρόγραμμα που εκφράζεται από τα δορυφορικά κύτταρα δεν είναι αυστηρά καθορισμένο και θα μπορούσε να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας νεύρων. Πιο πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν σαφώς σε εγγενείς διαφορές μεταξύ των δορυφορικών κυττάρων από γρήγορους και αργούς μύες (55-62). Δύο σημαντικές ρυθμιστικές επιρροές παίζουν ρόλο στον καθορισμό του συγκεκριμένου τύπου μυοσίνης ενήλικων που τελικά εμφανίζεται στις μυϊκές ίνες των θηλαστικών. Η συνεχής νεύρωση αποτελεί σημαντικό παράγοντα για τη διατήρηση της αργής έκφρασης της μυοσίνης κατά τη διάρκεια της αναγέννησης στους αρουραίους (54). Η νεύρωση παίζει σαφή ρόλο στον καθορισμό της ισομορφής της ενήλικης μυοσίνης που θα συσσωρευτεί στον αναγεννημένο μυ. Η αργή μυοσίνη εκφράζεται στους αναγεννημένους μύς βραδείας συστολής μόνο παρουσία αργών νεύρων. Αντίθετα, παρατηρήθηκε μεταστροφή της μυοσίνης από τις εμβρυϊκές και νεογνικές ισομορφές MXK προς τις γρήγορες και όχι τις αργές ισομορφές σε αναγεννημένους αργούς μύς απουσία νεύρων, γεγονός που υποδηλώνει την ύπαρξη ενός "προεπιλεγμένου προγράμματος" έκφρασης MXK (56). Τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών συμβάλλουν επίσης στον έλεγχο των μεταβάσεων των ισομορφών MHC κατά τη διάρκεια της αναγέννησης. Έχει αποδειχθεί ότι ο υποθυρεοειδισμός αναστέλλει την αντικατάσταση της νεογνικής μυοσίνης από τις ισομορφές της ενήλικης γρήγορης μυοσίνης κατά τη διάρκεια της αναγέννησης- αντίθετα, ο υπερθυρεοειδισμός προκαλεί πρόωρη επαγωγή της έκφρασης της γρήγορης μυοσίνης (55). Είναι επομένως σαφές ότι η παρουσία των κινητικών νεύρων και της θυρεοειδικής ορμόνης παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ισομορφή της μυοσίνης έκφραση, με πιθανές συνέπειες στην μυϊκή λειτουργία. Τα μέλη της οικογένειας bHLH των μεταγραφικών ρυθμιστών πιθανώς παίζουν ρόλο στην έκφραση των ισομορφών MHC κατά την αναγέννηση. Η αλληλουχία Ebox, ειδική για τα ετεροδιμερή που αποτελούνται από MRFs και E-πρωτεΐνες (βλ. παραπάνω), έχει βρεθεί στις ρυθμιστικές περιοχές αρκετών γονιδίων που κωδικοποιούν φαινοτυπικές πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένων των γρήγορων MLCs και των MHCs τύπου I και IIb (61). Η πρωταρχική λειτουργία των MRFs είναι η έναρξη της έκφρασης πρωτεϊνών ειδικών για τους μύς κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και της αναγέννησης. Επιπλέον, έχει προταθεί ότι η μυογενίνη και η MyoD θα μπορούσαν να διαδραματίσουν ρόλο στον καθορισμό της αργής και γρήγορου φαινότυπου, με βάση την κατανομή αυτών των δύο παραγόντων στις αργές και γρήγορες μυϊκές ίνες, αντίστοιχα (52).

## 5.2 Πρακτικές επιδράσεις για μυϊκή επούλωση

Η θεραπεία των μυϊκών τραυματισμών ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό ανάλογα με τη φύση και τη σοβαρότητα του τραύματος. Εκτός από την κλασική θεραπεία των τραυματισμένων μυών, μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορες βιολογικές προσεγγίσεις για την ενίσχυση της μυϊκής επούλωσης. Οι πρόσφατες εξελίξεις στη γνώση των μηχανισμών εκφύλισης και αναγέννησης των μυών μετά από τραυματισμό αναδεικνύουν τη λειτουργική σημασία της φλεγμονώδους απόκρισης και υποστηρίζουν τις θεραπευτικές δυνατότητες διαφόρων αυξητικών παραγόντων για τη βελτίωση της μυϊκής επούλωσης. Από την άλλη πλευρά, το πρότυπο σωματικής δραστηριότητας είναι ένας περιβαλλοντικός παράγοντας που είναι γνωστό ότι επηρεάζει τη μυϊκή ανάπτυξη και ωρίμανση κατά τις πρώιμες φάσεις της αναγέννησης. Ως εκ τούτου, έχει κλινικό ενδιαφέρον να προσδιοριστούν οι ειδικές επιδράσεις της άσκησης στη μυϊκή επούλωση.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ο τραυματισμένος μυς αρχικά υφίσταται νέκρωση και διηθείται από μακροφάγα και ουδετερόφιλα. Τα φλεγμονώδη κύτταρα είναι σημαντικά συστατικά της επιτυχούς αποκατάστασης του τραυματισμένου μυός. Η πρώιμη χρήση ΜΣΑΦ, τα οποία αναστέλλουν τη λειτουργία των μακροφάγων και των ουδετερόφιλων, οδηγεί σε βραδύτερη μυϊκή αναγέννηση από ό,τι σε ζώα χωρίς θεραπεία (45). Η μειωμένη αποκατάσταση στους μύες των ζώων που έλαβαν θεραπεία αποδόθηκε τόσο στην αργή απομάκρυνση των κυτταρικών υπολειμμάτων όσο και στη μείωση της σύνθεσης και της απελευθέρωσης διαλυτών παραγόντων σημαντικών για την ενεργοποίηση των αναγεννητικών διαδικασιών από τα μακροφάγα. Επειδή η πρώιμη αντίδραση των φλεγμονωδών κυττάρων στον μυϊκό τραυματισμό αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την κατεύθυνση της μυϊκής αποκατάστασης, υπάρχει ένα επιχείρημα για τη μη χρήση αντιφλεγμονωδών φαρμάκων κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Φαίνεται ιδιαίτερα σημαντικό να τηρείται η φλεγμονώδης απόκριση στον οξύ μυϊκό τραυματισμό, με στόχο την προστασία της εισβολής των μακροφάγων, πρώτον για την απομάκρυνση των κυτταρικών υπολειμμάτων και δεύτερον για την προώθηση της συμμετοχής των ενεργοποιημένων μακροφάγων στην αναγέννηση των μυϊκών ινών με την παραγωγή ειδικών διαλυτών παραγόντων. Δεν έχει προσδιοριστεί μέχρι σήμερα κατά πόσον τα συστατικά της κύριας θεραπείας ανάπαυση, πάγος, συμπίεση ή/και ανύψωση επηρεάζουν τη φλεγμονώδη απόκριση στον οξύ μυϊκό τραυματισμό. Η ακινητοποίηση μετά από μυϊκό τραυματισμό έχει αποδειχθεί ότι περιορίζει την ποσότητα του συνδετικού ιστού, αλλά είναι πιθανό ότι αυτή η ευεργετική επίδραση δεν σχετίζεται άμεσα με τη φλεγμονώδη απόκριση.

### 5.3 Σωματική άσκηση και μυϊκή αναγέννηση

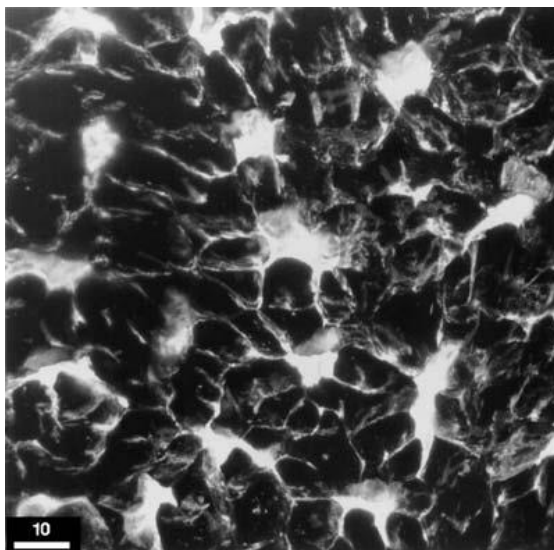
Ο προσδιορισμός της επίδρασης της σωματικής άσκησης και της συσταλτικής δραστηριότητας στη μυϊκή αναγέννηση απαιτεί τη χρήση ζωικών μοντέλων. Η μειωμένη μηχανική φόρτιση μετά την απομάκρυνση της επιβαρυντικής δραστηριότητας επηρεάζει το ρυθμό και το βαθμό ανάπτυξης και ωρίμανσης κατά την αναγέννηση (43). Ο βαθμός αποκατάστασης στις τιμές συγκέντρωσης πρωτεϊνών ελέγχου ενηλίκων των αναγεννημένων μυών μεταβάλλεται σημαντικά από τη μειωμένη μηχανική φόρτιση. Ακόμη και ο χρόνος της μεταβατικής έκφρασης των ισομορφών MHC καθυστερεί στους μη επιβαρυσμένους αναγεννημένους μύες (23). Υπάρχουν επομένως πειραματικά δεδομένα που υποδηλώνουν ότι η ανάπτυξη και η ωρίμανση παρεμποδίζονται από τη μειωμένη μηχανική φόρτιση των αναγεννημένων μυών. Από την άλλη πλευρά, η αύξηση του μηχανικού φορτίου με αφαίρεση των συνεργατικών μυών ενισχύει την ανάπτυξη των αναγεννημένων μυών αλλά όχι την ωρίμανση (45). Ενώ η αφαίρεση των συνεργατικών μυών είναι ένα μοντέλο χρόνιας μηχανικής υπερφόρτωσης, έχει ενδιαφέρον να αξιολογηθεί η ειδική επίδραση της μεταβολικής συνιστώσας εξετάζοντας την απόκριση των αναγεννημένων μυών στην άσκηση με τρέξιμο. Η ανάπτυξη των κατεστραμμένων μυών και η οξειδωτική τους ικανότητα βελτιώνονται με την προπόνηση τρεξίματος. Από την άλλη πλευρά, έχει αποδειχθεί ότι η απόκριση της σύνθεσης του ΜΧΚ στην προπόνηση αντοχής είναι πιο έντονη στον αναγεννώμενο μυ, τουλάχιστον για τις γρήγορες ισομορφές του ΜΧΚ (50). Συνολικά, τα αποτελέσματα αυτά αποδεικνύουν σαφώς ότι η αφαίρεση της συσταλτικής δραστηριότητας και της μηχανικής φόρτισης έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στη μυϊκή ανάπτυξη και ωρίμανση. Προτείνεται έτσι ότι η μυϊκή δραστηριότητα παίζει βασικό ρόλο στην αποκατάσταση των κατεστραμμένων σκελετικών μυών.

### 6.0 Επούλωση και επιδιόρθωση ιστών: Τενόντων και Συνδέσμων

#### 6.1 Δομή και εμβιομηχανική του συνδέσμων και τενόντων

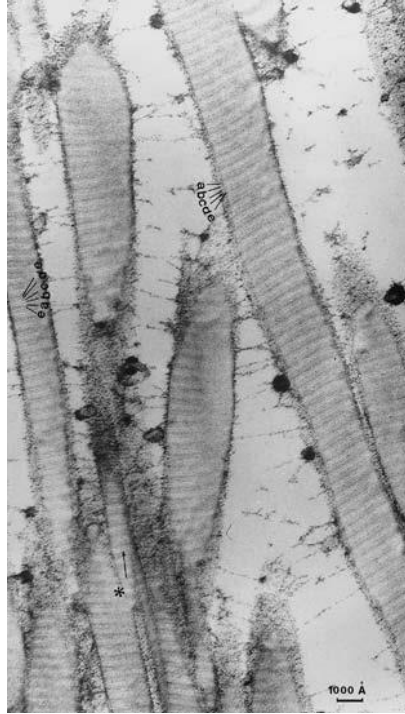
Υπάρχουν λεπτές διαφορές μεταξύ της μορφολογίας των συνδέσμων και των τενόντων (43), αλλά για χάρη της παρούσας διατριβής θα αντιμετωπιστούν ως παρόμοιους ιστούς. Οι ινοβλάστες των ώριμων τενόντων βρίσκονται σε επιμήκεις σειρές και είναι επίπεδα, πολύ επιμήκη κύτταρα που συμπίεζονται πλευρικά μεταξύ των ινιδίων κολλαγόνου. Πρόσφατα απέδειξαν με κομψό τρόπο (χρησιμοποιώντας συνεστιακή μικροσκοπία σε συνδυασμό με τεχνικές κυτταρικής σήμανσης με φθορίζουσες χρωστικές) ότι οι ινοβλάστες των τενόντων επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω ενός εκτεταμένου τρισδιάστατου δικτύου μακρών κυτταρικών διεργασιών και διακένων χάσματος που διακλαδίζονται μεταξύ της μήτρας κολλαγόνου (Εικ. 5). Αυτές οι νέες πληροφορίες υποδεικνύουν τη δυνατότητα διακυτταρικής "συνομιλίας" μεταξύ των κυττάρων παρόμοια με αυτή των οστεοκυττάρων και συνεπώς ότι αυτά τα κύτταρα του τένοντα

μπορεί να είναι σε θέση να αντιλαμβάνονται και να συντονίζουν την απόκριση στη μηχανική φόρτιση ή την έλλειψη φόρτισης.



Εικόνα 5: Εικόνα συνεστιακού μικροσκοπίου φθορισμού κρυοτομές ψηφιακού καμπτήρα αρουραίου, επισημασμένες με μεμβράνη τένοντα. Τα κυτταρικά σώματα είναι έντονα φθορίζοντα και παρουσιάζουν ένα δίκτυο φθορίζοντων πλευρικών κυτταρικών διεργασιών που συναντούν εκείνες των γειτονικών κυττάρων. (65).

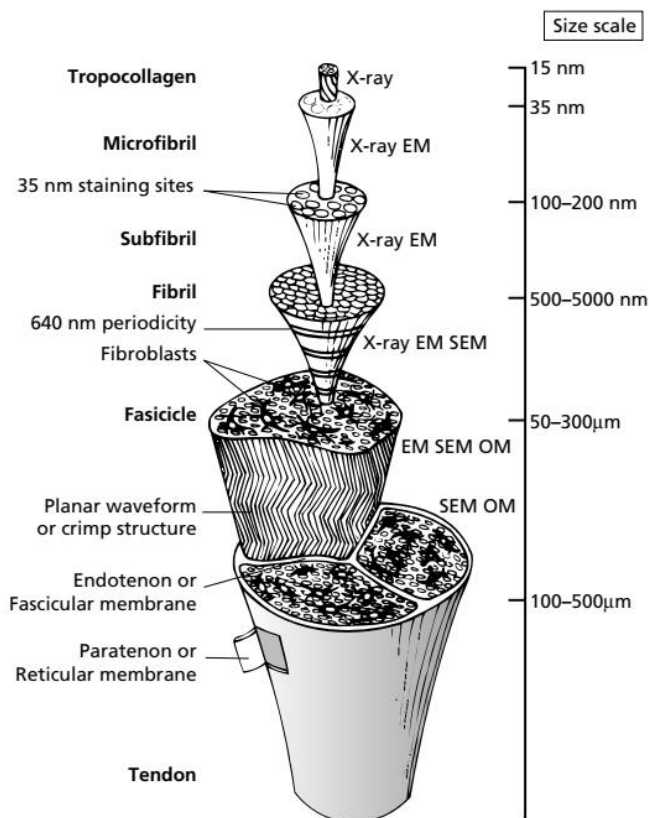
Οι ώριμοι σύνδεσμοι και τένοντες των ενηλίκων αποτελούνται από ινίδια κολλαγόνου τύπου I μεγάλης διαμέτρου (διαμέτρου 150 nm ή περισσότερο), σφιχτά συσκευασμένα μεταξύ τους σε διάταξη που μοιάζει με σχοινί, με μικρή ποσότητα κολλαγόνου τύπου III, διασκορπισμένα σε υδατική γέλη που περιέχει μικρές ποσότητες πρωτεογλυκάνης και ελαστικών ινών. (Εικόνες 5 και 6). Το εξαιρετικό χαρακτηριστικό και των δύο αυτών μοναδικών ιστών που φέρουν φορτία είναι η "πτύχωση" του κολλαγόνου, η οποία είναι μια επίπεδη κυματομορφή που βρίσκεται σε φάση που εκτείνεται σε όλο το πλάτος όλων των συνδέσμων και των τενόντων (Εικ. 4.4) (34). Αυτή η "πτύχωση" του κολλαγόνου φαίνεται να είναι ενσωματωμένη στην τριτοταγή δομή του μορίου του κολλαγόνου και πιθανώς διατηρείται *in vivo* από διαμοριακές και ενδομοριακές διασταυρούμενες συνδέσεις κολλαγόνου καθώς και από ένα στρατηγικά τοποθετημένο δίκτυο ελαστικών ινών. Η "πτύχωση" μπορεί να συμβάλει στην άμβλυνση των δυνάμεων φόρτισης του μυός στην τενδοπεριτοναϊκή συμβολή καθώς και στη μυοτενόντια συμβολή.



Εικόνα 6: Κολλαγόνο ACL ενηλίκων αρουραίων σταθεροποιημένο με ρουθίνιο κόκκινο μετά από επεξεργασία με ελασάση σε pH 8,8 για 12 ώρες. Υπάρχει τυπική κανονική περιοδικότητα ζωνών (επισημαίνεται) και συνδετικά νημάτια πιθανώς υαλουρονικού, τα οποία συνδέουν τα ινίδια μεταξύ των ζωνών γ και δ. Οι ίνες που επισημαίνεται με τον αστερίσκο φαίνεται να διαιρείται σε μικρότερο ινίδιο. Οι κόκκοι της πρωτεογλυκάνης είναι συνδεδεμένοι στα ινίδια στην περιοχή των ζωνών γ και δ. (Μεγέθυνση  $\times 98\ 000$ .)

Το επανεξέτασε πρόσφατα τη βασική εμβιομηχανική των συνδέσμων και των τενόντων και ο αναγνώστης παραπέμπεται σε αυτό το κείμενο για μια πιο λεπτομερή εξέταση των σχέσεων δομής-λειτουργίας. Η βασική λειτουργία των τενόντων και των συνδέσμων είναι η μετάδοση δύναμης με "λογικά περιθώρια ασφαλείας" (42). Η διαμήκης διάταξη ινιδίων κολλαγόνου μετατρέπει τα εξωτερικά εφαρμοζόμενα αξονικά φορτία σε εσωτερική πλευρική συμπίεση, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την τριβή μεταξύ των ινιδίων και την παραγωγή θερμότητας. Αυτή η παραγωγή θερμότητας μπορεί να είναι υπεύθυνη για τον θάνατο των κεντρικών ινοβλαστών στους παχείς τένοντες, ο οποίος περιγράφηκε πρόσφατα ως υπερθερμία που προκαλείται από την άσκηση (56). Σε τένοντες υποδρομιών έχουν καταγραφεί μέγιστες ενδοτενόντιες θερμοκρασίες πυρήνα της τάξης των 43-45°C. Θερμοκρασίες μεγαλύτερες από 42,5°C είναι γνωστό ότι προκαλούν θάνατο των ινοβλαστών *in vitro*. Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης η άποψη ότι η μονάδα μυός-τένοντας μπορεί να λειτουργήσει ως ελατήριο και ο τένοντας μπορεί να αναδιπλωθεί μετά από έκκεντρη διάταση, για παράδειγμα κατά τη φάση προσγείωσης ενός πηδηχτού καγκουρό. Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης προσγείωσης η τενόντια διάταση του αχίλλειου τένοντα αποθηκεύεται ως ελαστική ενέργεια, η

οποία στη συνέχεια μετατρέπεται για να προσθέσει επιπλέον άνωση στο ζώο κατά τη διάρκεια της ομόκεντρης φάσης του άλματος και συνεπώς οδηγεί σε διατήρηση της ενέργειας (60-66). Πράγματι, στο wallaby που πηδάει αργά, η αποθήκευση ενέργειας τάσης στους τένοντες και τους συνδέσμους αντιπροσωπεύει το 33% του αρνητικού και θετικού έργου που γίνεται ενώ τα πόδια βρίσκονται στο έδαφος (54).



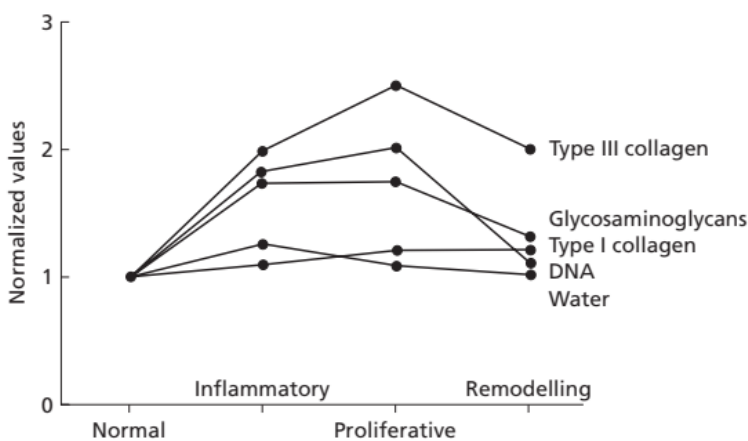
Εικόνα 7: Δομική οργάνωση του τένοντα και του συνδέσμου. Σημειώστε το επίπεδη "πτύχωση" που φαίνεται στο φως μικροσκοπικό επίπεδο. (Προσαρμοσμένο από (50))

## 6.2 Τραυματισμός της συμβολής μυών-τενόντων

Η αποτυχία σε αυτή τη διασταύρωση είναι συχνή. Παρατηρείται αυξημένη αναδίπλωση της μεμβράνης των μυϊκών κυττάρων στο τελικό άκρο του τελευταίου μυϊκού σαρκομερίου, η οποία έχει σημαντικές μηχανικές επιπτώσεις στη μείωση της τάσης σε αυτή την κρίσιμη περιοχή σύνδεσης. Έχει προσδιοριστεί ότι ένα τυπικό κύτταρο ταχείας σύσπασης σπονδυλωτών μπορεί να δημιουργήσει περίπου 0,33 MPa τάσης σε όλο το κύτταρο. Η τάση που ασκείται στο σύμπλεγμα διασταύρωσης του κυττάρου στη διασταύρωση μύος-τένοντα από τη σύνθετη αναδίπλωση των τελικών σαρκομερίων εμφανίζει μέγιστη τάση  $1,5 \times 10^4$

Pa, η οποία είναι πολύ μικρότερη από  $33 \times 10^4$  Pa, και αυτή η διαφορά μπορεί να καθορίσει αν θα εμφανιστεί μηχανική αστοχία σε αυτή τη διασταύρωση. Με μυϊκό τραυματισμό σε αυτή την περιοχή της διασταύρωσης είναι πιθανό ότι η σύνθετη αναδίπλωση της μυϊκής μεμβράνης των σαρκομερίων αυξάνει την επιφάνεια και συνεπώς μειώνει σημαντικά την τάση που πιθανόν να μην αναπαράγεται μετά την αποκατάσταση και αυτό μπορεί να είναι μια εξήγηση για την επανεμφάνιση των ρήξεων σε αυτή τη διασταύρωση στους αθλητές. Μια λεπτομερής περιεκτική ανασκόπηση έχει δημοσιευθεί από τους (50). Στον αρουραίο ότι οι ίνες τύπου II (ταχείας σύσπασης) έχουν ένα πιο πολύπλοκο πρότυπο αναδίπλωσης από τις ίνες τύπου II (βραδείας σύσπασης). Οι ίνες τύπου II έχουν αύξηση της επιφάνειας επαφής κατά 30-40% σε σύγκριση με τις ίνες τύπου I. Με αυτόν τον τρόπο οι μεγαλύτερες δυνάμεις που μεταδίδονται μέσω της μυοτενόντιου συμβολής με τον μυ τύπου II μπορούν να μεταδίδονται μέσω αυτής της συμβολής χωρίς να αυξάνεται η δύναμη που ασκείται ανά μονάδα επιφάνειας της διασταύρωσης.

Το κενό στο σύνδεσμο/τενόντα γεμίζει αμέσως με ερυθροκύτταρα και φλεγμονώδη κύτταρα, ιδίως πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα. Εντός 24 ωρών, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα είναι τα κυρίαρχα κύτταρα και συμμετέχουν ενεργά στη φαγοκυττάρωση των υπολειμμάτων και των νεκρωτικών κυττάρων. Αυτά αντικαθίστανται σταδιακά από ινοβλάστες είτε από ενδογενείς είτε από εξωγενείς πηγές και αρχίζει η αρχική εναπόθεση της ουλής κολλαγόνου τύπου III. Σε αυτό το στάδιο η συγκέντρωση κολλαγόνου μπορεί να είναι φυσιολογική ή ελαφρώς μειωμένη, αλλά η συνολική μάζα της ουλής κολλαγόνου του συνδέσμου είναι αυξημένη. Γλυκοζαμινογλυκάνη (GAG) η περιεκτικότητα σε νερό, ινωδονεκτίνη και DNA είναι αυξημένη (Εικ. 7).

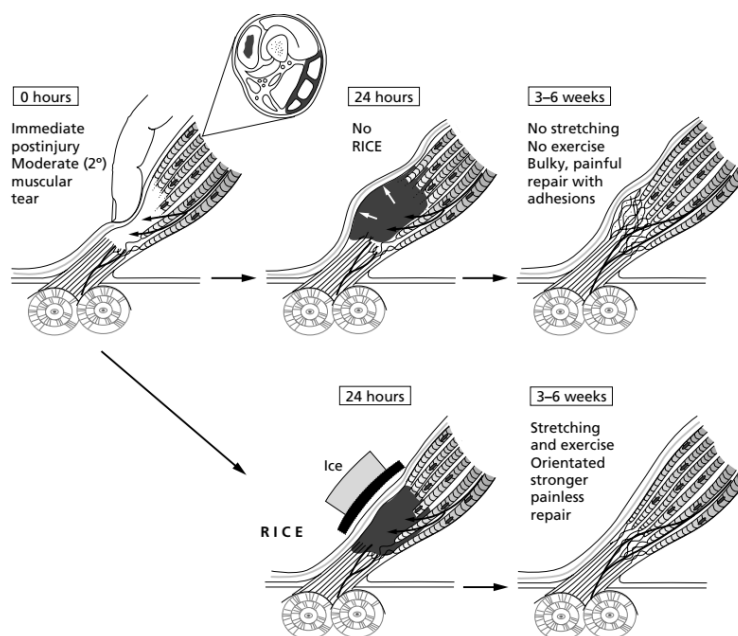


Εικόνα 7: Επισκευή του συνδέσμου κατά τις φάσεις της επούλωσης και η "κανονικοποιημένη" περιεκτικότητα σε κολλαγόνο τύπου I και III, νερό, DNA και γλυκοζαμινογλυκάνες. (Από 56)

### 6.3 Απόσταση και πολλαπλασιασμός



Οι ινοβλάστες κυριαρχούν σε αυτή τη φάση. Η περιεκτικότητα σε νερό παραμένει αυξημένη και η περιεκτικότητα σε κολλαγόνο αυξάνεται και κορυφώνεται κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης (3-6 εβδομάδες). Το κολλαγόνο τύπου I αρχίζει τώρα να επικρατεί και η συγκέντρωση των GAG παραμένει υψηλή. Η αυξανόμενη ποσότητα κολλαγόνου της ουλής και το προφίλ των μειωμένων σταυροδεσμών έχει συσχετιστεί με την αυξανόμενη εφελκυστική αντοχή της συνδεσμικής μήτρας. Πρόσφατες ποσοτικές μελέτες προσανατολισμού των ινιδίων κολλαγόνου δείχνουν ότι η πρώιμη κινητοποίηση ενός συνδέσμου σε αυτό το στάδιο (εντός των πρώτων 3 εβδομάδων) μπορεί να είναι επιζήμια για τον προσανατολισμό του κολλαγόνου. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα υπάρχουν πειραματικές ενδείξεις ότι η κινητοποίηση αυξάνει την εφελκυστική αντοχή της αποκατάστασης και πιθανώς ενισχύει αυτή τη φάση και την επόμενη φάση αναδιαμόρφωσης και ωρίμανσης (Εικόνες 7 -8) (60).



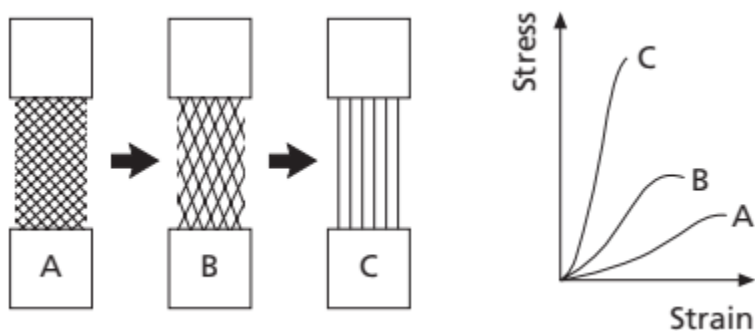
Εικόνα 8: Μυϊκή αποκατάσταση στη διασταύρωση μυός-τένοντα με και χωρίς RICE (ξεκούραση, πάγος, συμπίεση και ανύψωση) και πρώιμη κινητοποίηση.

Με αυτές τις βασικές βιολογικές γνώσεις υπάρχει πλέον μια λογική για τη χρήση της πρώιμης ελεγχόμενης κινητοποίησης των ασθενών με τραύμα συνδέσμων/τενοντών. Η χρήση ενός γύψου περιορισμένης κίνησης με ρυθμιζόμενο μεντεσέ διπλής δράσης για την άρθρωση του γόνατος είναι πλέον κλινικά αποδεκτή και ενισχύει την ταχύτερη αποκατάσταση και αναδιαμόρφωση, καθώς και τη διατήρηση του όγκου του τετρακέφαλου μυός. Οι ασθενείς κινητοποιούνται τώρα συνήθως σε ένα γύψο περιορισμένης κίνησης για 3-6 εβδομάδες αντί για τον προηγούμενο εμπειρικό χρόνο των 6 εβδομάδων. Χρησιμοποιείται ένα αρχικό εύρος κίνησης 20-60° κάμψης, επειδή αυτό θέτει ελάχιστη φόρτιση σε όλους τους συνδέσμους του γόνατος (54). Οι ευεργετικές επιδράσεις της λειτουργικής χύτευσης του τένοντα σε σχέση με την άκαμπτη χύτευση

έχουν επίσης πρόσφατα αποδειχθεί σε ένα μοντέλο λευκοτομής του Αχιλλέα σε κουνέλι, το οποίο έδειξε 60% αύξηση του κολλαγόνου του τένοντα και 20% αύξηση του μέγιστου φορτίου και μέγιστη τάση σε σύγκριση με άκαμπτο γύψο ελέγχου όταν μετρήθηκαν 15 ημέρες μετά την τενοντοτομή (55). Τέτοιες βασικές επιστημονικές μελέτες έχουν οδηγήσαν στην προγενέστερη κινητοποίηση των ανθρώπινων αχίλλειων τένοντες μετά από χειρουργική αποκατάσταση (50-55).

#### 6.4 Αναδιαμόρφωση και ωρίμανση (6 εβδομάδες έως 12 μήνες)

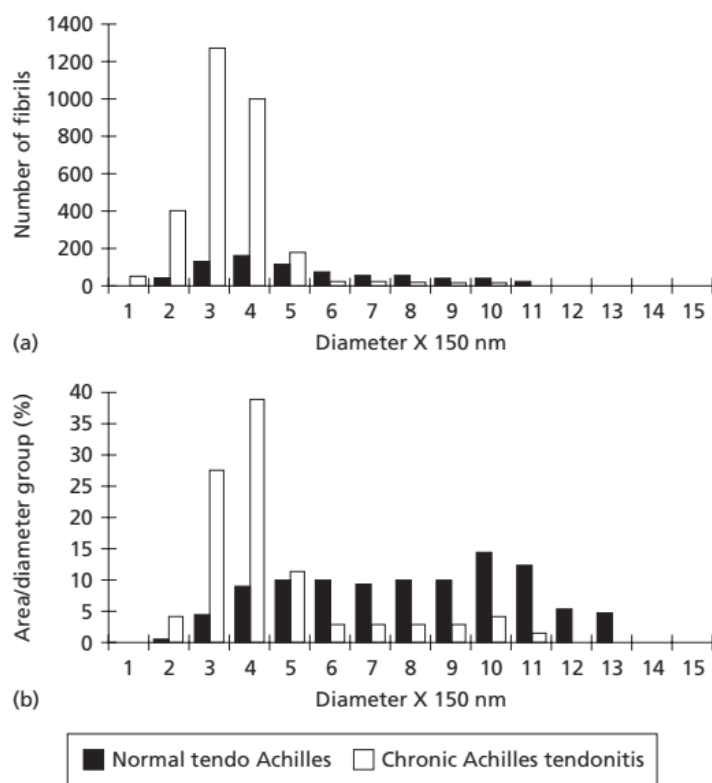
Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης, παρατηρείται μείωση του αριθμού των κυττάρων και, ως εκ τούτου, μείωση της σύνθεσης κολλαγόνου. Η περιεκτικότητα σε νερό επανέρχεται στο φυσιολογικό και η συγκέντρωση κολλαγόνου επανέρχεται σε επίπεδα ελαφρώς χαμηλότερα του φυσιολογικού, αλλά η συνολική περιεκτικότητα σε κολλαγόνο παραμένει ελαφρώς αυξημένη. Με την περαιτέρω αναδιαμόρφωση, υπάρχει η τάση οι παράμετροι της ουλής να επιστρέφουν στο φυσιολογικό, αλλά η μήτρα στην περιοχή της ουλής του συνδέσμου συνεχίζει να ωριμάζει αργά επί μήνες ή και χρόνια. Η ουλώδης μήτρα κολλαγόνου και η παρακείμενη τυπική μήτρα μπορεί στην πραγματικότητα να συντομεύσουν την περιοχή αποκατάστασης, ίσως λόγω της αλληλεπίδρασης των μυοϊνοβλαστών του συνδέσμου/τενόντα με την περιβάλλουσα μήτρα κολλαγόνου τους (44). Η ευθυγράμμιση των ινιδίων κολλαγόνου στον διαμήκη άξονα του συνδέσμου συμβαίνει ακόμη και αν πρόκειται για ινίδια μικρής διαμέτρου.



Εικόνα 9: Η επίδραση της επιδιόρθωσης κολλαγόνου με πανομοιότυπα ινίδια αλλά διαφορετική γεωμετρία και η αντίστοιχη απόκριση φορτίου-παραμόρφωσης σε δοκιμή εφελκυσμού. (Προσαρμογή από το 65.)

Περιστασιακά κρύσταλλοι ασβεστίου θα εναποτεθούν στους κατεστραμμένους ιστούς και το κλασικότερο σημείο για να συμβεί αυτό είναι στην τενοντοπεριστική πρόσφυση του υπερακάνθιου τένοντα του στροφικού πετάλου στο μεγαλοβραχιόνιο του βραχιονίου. Οι τραυματισμοί του αχίλλειου τένοντα και του κάτω επιγονατιδικού τένοντα, ιδίως οι μερικές ρήξεις, αποτελούν δίλημμα για τον κλινικό

ιατρό, καθώς συχνά είναι δυσχερείς για λογική βραχυπρόθεσμη αντιμετώπιση, αν και οι Stanish και συν. υποστηρίζουν καλά κλινικά αποτελέσματα από τα προγράμματα βαθμιαίας έκκεντρης φόρτισης για την τενοντίτιδα της επιγονατίδας. Ο συγγραφέας εξέτασε βιοψίες αχίλλειου τένοντα ασθενών με χρόνιες εντοπισμένες ρήξεις και γενικότερες παχυσμένες, ευαίσθητες, χρόνιες ρήξεις αχίλλειου τένοντα. Το χαρακτηριστικό που χαρακτήριζε την παθολογία υπερηχογραφικά ήταν η παραμονή ινιδίων κολλαγόνου μικρής διαμέτρου < 100 nm διάμετρος. Τα μεγάλα ινίδια του αρχικού τένοντα δεν φαίνεται να αντικαθίστανται στον ώριμο ενήλικα ούτε σε έναν τένοντα επιδιόρθωσης ούτε σε έναν σύνδεσμο (Εικ. 10) η αύξηση της διαμέτρου των ινιδίων κολλαγόνου (και η ευθυγράμμισή τους) είναι απαραίτητη για την ενίσχυση της αντοχής της ουλής επιδιόρθωσης σε εφελκυσμό.



Εικόνα 10: (α) Αριθμός ινιδίων σε σχέση με τη διάμετρο ινιδίων σε ασθενείς με χρόνια τενοντίτιδα του Αχιλλείου- (β) εκφρασμένο ως ποσοστό καταλαμβανόμενης επιφάνειας για κάθε ομάδα διαμέτρου σε σχέση με τη διάμετρο. Θα πρέπει να επισημανθεί η υπεροχή των ινιδίων μικρής διαμέτρου στην "αποκατάσταση" της χρόνιας τενοντίτιδας του Αχιλλείου. Τα φυσιολογικά ινίδια μεγάλης διαμέτρου > 100 nm δεν αντικαθίστανται.

Οι τραυματισμοί του ΠΧΣ φαίνεται να είναι μοναδικοί στο ότι τα κύτταρα που μοιάζουν με χονδροκύτταρα σε αυτόν τον ειδικό σύνδεσμο έχουν προφανώς περιορισμένη ικανότητα να πολλαπλασιάζονται και να συνθέτουν μια νέα μήτρα κολλαγόνου και ως εκ τούτου η επιδιόρθωση φαίνεται να είναι περιορισμένη. Η

απελευθέρωση κολλαγενάσης μπορεί επίσης να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της διαδικασίας αποκατάστασης (45). Ωστόσο, οι Ng κ.ά. (1996a, 1996b) ολοκλήρωσαν μια μακροχρόνια εμβιομηχανική μελέτη της αποκατάστασης του ΠΧΣ κασίικα μετά από τραυματισμό με ημικρανία, η οποία δείχνει ότι, σε αντίθεση με το σημερινό ορθοπεδικό δόγμα, ο ΠΧΣ μπορεί να επουλωθεί ακόμη και μετά από μερική ρήξη. Για να ελεγχθεί η ικανότητα επούλωσης του μερικώς σχισμένου ΠΧΣ, οι σύνδεσμοι εξετάστηκαν στις 12, 24 και 52 εβδομάδες και 3 χρόνια μετά την επέμβαση. Ήδη 12 εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση, ένας ημιδιαφανής ινώδης ιστός κάλυπτε τη διατομημένη οπίσθια δέσμη. Η σύγκριση της προσθιοπίσθιας χαλάρωσης μεταξύ του δεξιού και του αριστερού γόνατος, μετρούμενη στις 45 και 90° της κάμψης, δεν έδειξε σημαντική διαφορά σε κάθε χρονική περίοδο. Τα αποτελέσματα της δοκιμής Instron της οπίσθιας πλευρικής δέσμης αποκάλυψαν ότι οι κανονικοποιημένες μεταβολές στο φορτίο-χαλάρωση και στο μέτρο ελαστικότητας Young δεν διέφεραν επίσης σημαντικά σε κάθε χρονική στιγμή. Την περίοδο, αλλά η αντοχή σε εφελκυσμό και η δυσκαμψία στα 3 έτη ήταν σημαντικά υψηλότερες από ό,τι στις 12 εβδομάδες ( $P < 0,05$ ). Η αστοχία ξεκίνησε στο σημείο της επιδιόρθωσης για την ομάδα των 12 εβδομάδων, αλλά στις 24 και 52 εβδομάδες η αστοχία εμφανίστηκε μέσω του συνδέσμου. Στα 3 έτη, τα δείγματα της οπίσθιας δέσμης αστόχησαν με οστική αποκόλληση, υποδεικνύοντας ότι ο επιδιορθωμένος ιστός δεν ήταν ο ασθενέστερος κρίκος του συμπλέγματος οστού-συνδέσμου-οστού.

## 7.0 Συζήτηση – Συμπεράσματα

Τα φάρμακα αποτελούν βασικό πυλώνα της θεραπείας του τραυματισμένου ατόμου τόσο για την ανακούφιση από τον πόνο όσο και για τις θεραπευτικές τους ιδιότητες. Ωστόσο, παρά την ευρέως διαδεδομένη χρήση και αποδοχή πολλών φαρμάκων, τις περισσότερες φορές δεν υπάρχουν πολλές έρευνες που να υποστηρίζουν τη χρήση τους. Ωστόσο, ο αναγνώστης προειδοποιείται να αναγνωρίσει ότι τα αποδεικτικά στοιχεία στα οποία στηριζόμαστε τόσο πολύ είναι ελάχιστα σε αυτόν τον τομέα. Ως εκ τούτου, συνιστάται όλα τα φάρμακα στους ανθρώπους να χρησιμοποιούνται με σύνεση, με σαφή σεβασμό στους κινδύνους και τις παρενέργειες, καθώς και στα πιθανά οφέλη, στα οποία περιλαμβάνονται η ανακούφιση από τον πόνο και η πρόωρη επιστροφή στο παιχνίδι. Αν και ο τραυματισμός συχνά συνδέεται με εστιακή ιστική βλάβη, ο στόχος της θεραπείας ενός τραυματισμένου ατόμου εκτείνεται πολύ πέρα από την επίτευξη ιστικής ομοιόστασης. Στόχος του ατόμου είναι να επιστρέψει στην καθημερινότητα στο υψηλότερο δυνατό επίπεδο απόδοσης. Αυτό σημαίνει ότι οι ιατροί πρέπει να ασχοληθούν με όλες τις πτυχές της λειτουργίας του ατόμου. Όπως θα συζητηθεί, ο τραυματισμός και η επακόλουθη οξεία θεραπεία μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη εφελκυστική αντοχή των μαλακών μορίων, μειωμένη αερόβια ικανότητα, κυτταρικές και νευρολογικές αλλαγές και υπολειμματική αναπηρία ακόμη και χωρίς συμπτώματα. Η αποκατάσταση πρέπει να αντιμετωπίζει όλα αυτά τα ζητήματα, με αρχικό στόχο την επίλυση των συμπτωμάτων και τελικό

στόχο την αποκατάσταση της λειτουργίας και της συνεχούς φυσικής κατάστασης για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου υποτροπής τραυματισμού και τη διατήρηση της μακροπρόθεσμης απόδοσης (56). Αυτή η έννοια είναι σημαντική για την κατανόηση του γιατί η αποκατάσταση είναι εξ αρχής απαραίτητη και γιατί η "αποκατάσταση" αναφέρεται στην πραγματικότητα σε μια συνεχή διαδικασία προπόνησης και διατήρησης του τραυματισμένου ατόμου.

## Βιβλιογραφία

1. Abe, J., Y. Fujii, Y. Kuwamura, and K. Hizawa. Fiber type differentiation and myosin expression in regenerating rat muscles. *Acta Pathol. Jpn.* 37:1537–1547, 1987.
2. Agre, J. C. Hamstring injuries. Proposed aetiological factors, prevention, and treatment. *Sports Med. Auckl. NZ* 2:21–33, 1985.
3. A Hamid, M. S., M. R. Mohamed Ali, A. Yusof, J. George, and L. P. C. Lee. Platelet-Rich Plasma Injections for the Treatment of Hamstring Injuries: A Randomized Controlled Trial. *Am. J. Sports Med.*, 2014. doi:10.1177/0363546514541540
4. Aird, L., D. Samuel, and M. Stokes. Quadriceps muscle tone, elasticity and stiffness in older males: reliability and symmetry using the MyotonPRO. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 55:e31–39, 2012.
5. Akiyama, C., S. Kobayashi, and I. Nonaka. Comparison of behavior in muscle fiber regeneration after bupivacaine hydrochloride- and acid anhydride-induced myonecrosis. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 83:584–589, 1992.
6. Almekinders, L. C. Anti-inflammatory treatment of muscular injuries in sport. An update of recent studies. *Sports Med. Auckl. NZ* 28:383–388, 1999.
7. Alonso, J.-M., P. Edouard, G. Fischetto, B. Adams, F. Depiesse, and M. Mountjoy. Determination of future prevention strategies in elite track and field: analysis of Daegu 2011 IAAF Championships

injuries and illnesses surveillance. *Br. J. Sports Med.* 46:505–514, 2012.

8. Alonso, J.-M., P. Edouard, G. Fischetto, B. Adams, F. Depiesse, and M. Mountjoy. Determination of future prevention strategies in elite track and field: analysis of Daegu 2011 IAAF Championships injuries and illnesses surveillance. *Br. J. Sports Med.* 46:505–514, 2012.

9. Andia, I., M. Sánchez, and N. Maffulli. Platelet rich plasma therapies for sports muscle injuries: any evidence behind clinical practice? *Expert Opin. Biol. Ther.* 11:509–518, 2011.

10. Anitua, E., M. Sánchez, and S. Padilla. More on platelet-rich plasma injections in acute muscle injury. *N. Engl. J. Med.* 371:1264, 2014.

11. Arthur C. Rettig, Susan Meyers, Patrick A. Kersey, Greg P. Ballard, Kathy Oneacre, and Patti Hunker. Categorization of hamstring strain injuries by MRI and playing time lost in professional football players. *NATA News* 29–32, 2008.

12. Askling, C. M., N. Malliaropoulos, and J. Karlsson. High-speed running type or stretching-type of hamstring injuries makes a difference to treatment and prognosis. *Br. J. Sports Med.* 46:86–87, 2012.

13. Askling, C. M., J. Nilsson, and A. Thorstensson. A new hamstring test to complement the common clinical examination before return to sport after injury. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. Off. J. ESSKA* 18:1798–1803, 2010.

14. Askling, C. M., M. Tengvar, T. Saartok, and A. Thorstensson. Acute first-time hamstring strains during

high-speed running: a longitudinal study including clinical and magnetic resonance imaging findings. *Am. J. Sports Med.* 35:197–206, 2007.

15. Askling, C. M., M. Tengvar, T. Saartok, and A. Thorstensson. Acute first-time hamstring strains during high-speed running: a longitudinal study including clinical and magnetic resonance imaging findings. *Am. J. Sports Med.* 35:197–206, 2007.

16. Askling, C. M., M. Tengvar, T. Saartok, and A. Thorstensson. Acute first-time hamstring strains during slow-speed stretching: clinical, magnetic resonance imaging, and recovery characteristics. *Am. J. Sports Med.* 35:1716–1724, 2007.

17. Askling, C. M., M. Tengvar, T. Saartok, and A. Thorstensson. Proximal hamstring strains of stretching type in different sports: injury situations, clinical and magnetic resonance imaging characteristics, and return to sport. *Am. J. Sports Med.* 36:1799–1804, 2008.

18. Baker, B. E. Current concepts in the diagnosis and treatment of musculotendinous injuries. *Med. Sci. Sports Exerc.* 16:323–327, 1984.

19. Basson, M. D., and B. M. Carlson. Myotoxicity of single and repeated injections of mepivacaine (Carbocaine) in the rat. *Anesth. Analg.* 59:275–282, 1980.

20. Bedair, H. S., T. Karthikeyan, A. Quintero, Y. Li, and J. Huard. Angiotensin II receptor blockade administered after injury improves muscle regeneration and decreases fibrosis in normal skeletal muscle. *Am. J. Sports Med.* 36:1548–1554, 2008.



21. Van Beijsterveldt, A.-M., K. Steffen, J. H. Stubbe, J. E. Frederiks, I. G. L. van de Port, and F. J. G. Backx.

Soccer Injuries and Recovery In Dutch Male Amateur Soccer Players: Results of a Prospective Cohort Study. *Clin. J. Sport Med. Off. J. Can. Acad. Sport Med.*, 2013.doi:10.1097/JSM.000000000000028.

22. Beitzel, F., P. Gregorevic, J. G. Ryall, D. R. Plant, M. N. Sillence, and G. S. Lynch. Beta2-adrenoceptor agonist fenoterol enhances functional repair of regenerating rat skeletal muscle after injury. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 96:1385–1392, 2004.

23. Bernuzzi, G., F. Petraglia, M. F. Pedrini, M. De Filippo, F. Pogliacomì, M. A. Verdano, and C. Costantino.

Use of platelet-rich plasma in the care of sports injuries: our experience with ultrasound-guided injection. *Blood Transfus. Trasfus. Sangue* 1–6, 2013.doi:10.2450/2013.0293-12

24. Bizzini, M., and A. F. Mannion. Reliability of a new, hand-held device for assessing skeletal muscle stiffness. *Clin. Biomech. Bristol Avon* 18:459–461, 2003.

25. Blom, L., and F. Rasmussen. Tissue damage at the infection site after intramuscular injection of drugs in hens. *Br. Poult. Sci.* 17:1–4, 1976.

26. Brazeau, G. A., and H. L. Fung. An in vitro model to evaluate muscle damage following intramuscular injections. *Pharm. Res.* 6:167–170, 1989.

27. Brazeau, G., S. L. Sauberan, L. Gatlin, P. Wisniecki, and J. Shah. Effect of particle size of parenteral suspensions on in vitro muscle damage. *Pharm. Dev. Technol.* 16:591–598, 2011.

28. Brooks, J. H. M., C. W. Fuller, S. P. T. Kemp, and D. B. Reddin. Incidence, risk, and prevention of hamstring muscle injuries in professional rugby union. *Am. J. Sports Med.* 34:1297–1306, 2006.
29. Bruce Hamilton, Rod Whiteley, Emad Almusa, Bernard Roger, Celeste Geertsema, and Johannes L Tol. Excellent reliability for MRI grading and prognostic parameters in acute hamstring injuries.
30. Brukner, P., and K. M. Khan. *Clinical Sports Medicine*. McGraw Hill, 2012.
31. Cacchio, A., J. D. Rompe, J. P. Furia, P. Susi, V. Santilli, and F. De Paulis. Shockwave therapy for the treatment of chronic proximal hamstring tendinopathy in professional athletes. *Am. J. Sports Med.* 39:146–153, 2011.
32. Duguez, S., L. Féasson, C. Denis, and D. Freyssenet. Mitochondrial biogenesis during skeletal muscle regeneration. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 282:E802–809, 2002.
33. Ekstrand, J., and J. Gillquist. The frequency of muscle tightness and injuries in soccer players. *Am. J. Sports Med.* 10:75–78, 1982.
34. Ekstrand, J., and J. Gillquist. Soccer injuries and their mechanisms: a prospective study. *Med. Sci. Sports Exerc.* 15:267–270, 1983.
35. Ekstrand, J., M. Hägglund, K. Kristenson, H. Magnusson, and M. Waldén. Fewer ligament injuries but no preventive effect on muscle injuries and severe injuries: an 11-year follow-up of the UEFA

Champions League injury study. *Br. J. Sports Med.* 47:732–737, 2013.

36. Ekstrand, J., M. Hägglund, and M. Waldén. Epidemiology of muscle injuries in professional football (soccer). *Am. J. Sports Med.* 39:1226–1232, 2011.

37. Ekstrand, J., M. Hägglund, and M. Waldén. Epidemiology of muscle injuries in professional football (soccer). *Am. J. Sports Med.* 39:1226–1232, 2011.

38. Ekstrand, J., J. C. Healy, M. Waldén, J. C. Lee, B. English, and M. Hägglund. Hamstring muscle injuries in professional football: the correlation of MRI findings with return to play. *Br. J. Sports Med.* 46:112–117, 2012.

39. Ekstrand, J., H. Roos, and H. Tropp. Normal course of events amongst Swedish soccer players: an 8-year follow-up study. *Br. J. Sports Med.* 24:117–119, 1990.

40. Elkins, M. R., R. D. Herbert, A. M. Moseley, C. Sherrington, and C. Maher. Rating the quality of trials in systematic reviews of physical therapy interventions. *Cardiopulm. Phys. Ther. J.* 21:20–26, 2010.

41. Elliott, M. C. C. W., B. Zarins, J. W. Powell, and C. D. Kenyon. Hamstring muscle strains in professional football players: a 10-year review. *Am. J. Sports Med.* 39:843–850, 2011.

42. Engebretsen, A. H., G. Myklebust, I. Holme, L. Engebretsen, and R. Bahr. Prevention of Injuries Among Male Soccer Players: A Prospective, Randomized Intervention Study Targeting Players With Previous Injuries or Reduced Function. *Am. J. Sports Med.* 36:1052–1060, 2008.

43. Engebretsen, A. H., G. Myklebust, I. Holme, L. Engebretsen, and R. Bahr. Intrinsic risk factors for hamstring injuries among male soccer players: a prospective cohort study. *Am. J. Sports Med.* 38:1147–1153, 2010.
44. Feeley, B. T., S. Kennelly, R. P. Barnes, M. S. Muller, B. T. Kelly, S. A. Rodeo, and R. F. Warren. Epidemiology of National Football League training camp injuries from 1998 to 2007. *Am. J. Sports Med.* 36:1597–1603, 2008.
45. Foster, A. H., and B. M. Carlson. Myotoxicity of local anesthetics and regeneration of the damaged muscle fibers. *Anesth. Analg.* 59:727–736, 1980.
46. Freckleton, G., and T. Pizzari. Risk factors for hamstring muscle strain injury in sport: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Sports Med.* 47:351–358, 2013.
47. Fujikake, T., R. Hart, and K. Nosaka. Changes in B-mode ultrasound echo intensity following injection of bupivacaine hydrochloride to rat hind limb muscles in relation to histologic changes. *Ultrasound Med. Biol.* 35:687–696, 2009.
48. Fuller, C. W., J. Ekstrand, A. Junge, T. E. Andersen, R. Bahr, J. Dvorak, M. Häggglund, P. McCrory, and W. H. Meeuwisse. Consensus statement on injury definitions and data collection procedures in studies of football (soccer) injuries. *Br. J. Sports Med.* 40:193–201, 2006.
49. Gavronski, G., A. Veraksits, E. Vasar, and J. Maaros. Evaluation of viscoelastic parameters of the

skeletal muscles in junior triathletes. *Physiol. Meas.* 28:625–637, 2007.

50. Gharaibeh, B., Y. Chun-Lansinger, T. Hagen, S. J. M. Ingham, V. Wright, F. Fu, and J. Huard. Biological approaches to improve skeletal muscle healing after injury and disease. *Birth Defects Res. Part C Embryo Today Rev.* 96:82–94, 2012.

51. Hayashi, D., B. Hamilton, A. Guermazi, R. de Villiers, M. D. Crema, and F. W. Roemer. Traumatic injuries of thigh and calf muscles in athletes: role and clinical relevance of MR imaging and ultrasound. *Insights Imaging* 3:591–601, 2012.

52. Hayden, J. A., P. Côté, and C. Bombardier. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann. Intern. Med.* 144:427–437, 2006.

53. Heiderscheit, B. C., D. M. Hoerth, E. S. Chumanov, S. C. Swanson, B. J. Thelen, and D. G. Thelen. Identifying the time of occurrence of a hamstring strain injury during treadmill running: a case study. *Clin. Biomech. Bristol Avon* 20:1072–1078, 2005.

54. Heiderscheit, B. C., M. A. Sherry, A. Silder, E. S. Chumanov, and D. G. Thelen. Hamstring strain injuries: recommendations for diagnosis, rehabilitation, and injury prevention. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* 40:67–81, 2010.

55. Heiderscheit, B. C., M. A. Sherry, A. Silder, E. S. Chumanov, and D. G. Thelen. Hamstring strain injuries: recommendations for diagnosis, rehabilitation, and injury prevention. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.*

40:67–81, 2010.

56. Heiser, T. M., J. Weber, G. Sullivan, P. Clare, and R. R. Jacobs. Prophylaxis and management of hamstring muscle injuries in intercollegiate football players. *Am. J. Sports Med.* 12:368–370, 1984.

57. Horiguchi, T., M.-A. Shibata, Y. Ito, N. A. S. Eid, M. Abe, and Y. Otsuki. Macrophage apoptosis in rat skeletal muscle treated with bupivacaine hydrochloride: possible role of MCP-1. *Muscle Nerve* 26:79–86, 2002.

58. Hoskins, W. T., and H. P. Pollard. Successful management of hamstring injuries in Australian Rules footballers: two case reports. *Chiropr. Osteopat.* 13:4, 2005

59. Kostopoulos, Nikos<sup>1</sup>; Fatouros, Ioannis G.<sup>2</sup>; Siatitsas, Ioannis<sup>1</sup>; Baltopoulos, Panagiotis<sup>3</sup>; Kambas, Antonios<sup>2</sup>; Jamurtas, Athanasios Z.<sup>4</sup>; Fotinakis, Panagiotis<sup>2</sup>. Intense Basketball-Simulated Exercise Induces Muscle Damage in Men With Elevated Anterior Compartment Pressure. *Journal of Strength and Conditioning Research* 18(3):p 451-458, August 2004.

60. Kostopoulos, Nikolaos. Injuries in Basketball. *Biology of Exercise* . 2010, Vol. 6 Issue 1, p47-58. 12p.

61. Kostopoulos Nikolaos, Apostolidis Nikolaos, Mexis Dimitris, Mikellidi Anastasia, Tzortzis Nomikos. Dietary intake and the markers of muscle damage in elite basketball players after a basketball match. *Journal of Physical Education and Sport* ® (JPES), 17(1), Art 58, pp. 394 - 401, 2017.

62. Mason, D. L., V. A. Dickens, and A. Vail. Rehabilitation for hamstring injuries. *Cochrane Database Syst.*

Rev. 12:CD004575, 2012.

63. Mason, D. L., V. Dickens, and A. Vail. Rehabilitation for hamstring injuries. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD004575, 2007.doi:10.1002/14651858.CD004575.pub2

64. Mathur, S., R. S. Vohra, S. A. Germain, S. Forbes, N. D. Bryant, K. Vandeborne, and G. A. Walter. Changes in muscle T2 and tissue damage after downhill running in mdx mice. *Muscle Nerve* 43:878–886, 2011.

65. May, D. A., D. G. Disler, E. A. Jones, A. A. Balkissoon, and B. J. Manaster. Abnormal signal intensity in skeletal muscle at MR imaging: patterns, pearls, and pitfalls. *Radiogr. Rev. Publ. Radiol. Soc. N. Am. Inc* 20 Spec No:S295–315, 2000.

66. McMahon, C. J., J. S. Wu, and R. L. Eisenberg. Muscle edema. *AJR Am. J. Roentgenol.* 194:W284–292, 2010.

67. Rosenblatt, J. D., and R. I. Woods. Hypertrophy of rat extensor digitorum longus muscle injected with bupivacaine. A sequential histochemical, immunohistochemical, histological and morphometric study. *J. Anat.* 181 ( Pt 1):11–27, 1992.

68. Sadeh, M., K. Czyewski, and L. Z. Stern. Chronic myopathy induced by repeated bupivacaine injections. *J. Neurol. Sci.* 67:229–238, 1985.

66. Sadeh, M., L. Z. Stern, K. Czyzewski, P. R. Finley, and D. H. Russell. Alterations in creatine kinase, ornithine decarboxylase, and transglutaminase during muscle regeneration. *Life Sci.* 34:483–488,

1984.

67. Sanfilippo, J. L., A. Silder, M. A. Sherry, M. J. Tuite, and B. C. Heiderscheit. Hamstring strength and morphology progression after return to sport from injury. *Med. Sci. Sports Exerc.* 45:448–454, 2013.

68. Sauerwein, H. P., T. Brouwer, and A. J. Dunning. [Creatine phosphokinase, myocardial infarction and intramuscular injection]. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 119:1399–1402, 1975.

69. Schneider-Kolsky, M. E., J. L. Hoving, P. Warren, and D. A. Connell. A comparison between clinical assessment and magnetic resonance imaging of acute hamstring injuries. *Am. J. Sports Med.* 34:1008–1015, 2006.

70. Seibel, H. R., M. F. Dolwick, F. M. Bush, and S. S. Craig. Electron-microscopic study of the rat masseter muscle following injection of lidocaine. *Acta Anat. (Basel)* 100:354–364, 1978.