

Διαπανεπιστημιακό Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών

«Βιοπληροφορική και Νευροπληροφορική»

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Μέθοδοι νευρικής αναγέννησης και αποκατάστασης μετά από
τραυματική βλάβη του νωτιαίου μυελού: θεωρητική
μοντελοποίηση της παθοφυσιολογικής εξέλιξης »

Αναστάσιος Χείλαρης

Επιβλέπων Καθηγητής : Αλκίνοος Αθανασίου

Συν-Επιβλέπων Καθηγητής : Αριστείδης Δερμιτζάκης

Πάτρα, Ιούνιος 2026

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία του φοιτητή («συγγραφέας/δημιουργός») που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης ο συγγραφέας/δημιουργός εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας του/της συγγραφέα/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση του συγγραφέα/δημιουργού. Ο συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.

«Μέθοδοι νευρικής αναγέννησης και αποκατάστασης μετά από
τραυματική βλάβη του νωτιαίου μυελού: θεωρητική
μοντελοποίηση της παθοφυσιολογικής εξέλιξης»

Αναστάσιος Χείλαρης

Επιτροπή Κρίσης

Επιβλέπων Καθηγητής:

Αλκίνοος Αθανασίου

Επίκουρος Καθηγητής Νευροχειρουργικής

Α.Π.Θ.

Συν-Επιβλέπων Καθηγητής:

Αριστείδης Δερμιτζάκης

Μέλος ΣΕΠ-ΕΑΠ

Πάτρα Ιούλιος 2026

*Στην γυναίκα μου που με ανέχεται σαράντα και πλέον χρόνια
Στον γιό μας που μας θυμάται κυρίως στις δυσκολίες
Στον Ανδρόγεω και σε όσους βιώνουν καθημερινά αυτό που εμείς απλώς μελετάμε*

Περίληψη

Η τραυματική κάκωση του νωτιαίου μυελού (KNM) αποτελεί μία από τις βαρύτερες νευρολογικές καταστάσεις, με παγκόσμια επίπτωση περίπου 26,5 περιστατικά ανά εκατομμύριο πληθυσμού και δυσβάσταχτο κλινικό, ψυχολογικό και κοινωνικοοικονομικό κόστος. Παρά την πρόοδο στην επείγουσα αντιμετώπιση, τη χειρουργική αποσυμπίεση και την εντατική φροντίδα, η τρέχουσα θεραπευτική πρακτική παραμένει κατά βάση υποστηρικτική και δεν αναστρέφει τη θεμελιώδη παθοφυσιολογία της βλάβης.

Η εργασία ανασκοπεί αρχικά την παθοφυσιολογία της KNM, διακρίνοντας την πρωτοπαθή από τη δευτεροπαθή βλάβη και περιγράφοντας τη χρονική τους εξέλιξη σε υπεροξεία, οξεία, υποξεία, ενδιάμεση και χρόνια φάση. Ακολουθεί συστηματική παρουσίαση των υπαρχόντων θεωρητικών και υπολογιστικών μοντέλων της φλεγμονής, του κυτταρικού θανάτου, της ουλοποίησης, της νευρικής αναγέννησης και των θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Ο πυρήνας της εργασίας είναι η διατύπωση ενός πρωτότυπου θεωρητικού μοντέλου, του *Μοντέλου του Βιολογικού Προφίλ (BΠ)*, το οποίο αμφισβητεί την χρονική απόσταση από την βλάβη και την κλινική κατάταξη κατά AIS ως επαρκών κριτηρίων θεραπευτικής απόφασης στη χρόνια φάση. Το μοντέλο ορίζει τέσσερις κλινικά μετρήσιμες βιολογικές παραμέτρους — Φλεγμονώδες Φορτίο (IB), Δείκτη Αξονικής Βλάβης (AΠ), Ωριμότητα Γλοιακής Ουλής (SMI) και Αποθεματικό Νευροπλαστικότητας (NPR) — αξιολογούμενες μέσω απεικονιστικών, ορολογικών και ηλεκτροφυσιολογικών μεθόδων. Ορίζει δυαδικές τιμές στις παραμέτρους (Υψηλή/Χαμηλή) και καταλήγει σε *οκτώ βιολογικά αποδεκτά προφίλ*, το καθένα με αντίστοιχη θεραπευτική στρατηγική (χειρουργική σταθεροποίηση, εντατική αποκατάσταση, επισκληρίδιος ηλεκτρικός ερεθισμός, TMS, νευροπροσθετική). Το μοντέλο αναδεικνύει τη βιολογική ετερογένεια των ασθενών, δείχνει ότι ο χρόνος από την κάκωση δεν προσδιορίζει το βιολογικό δυναμικό, και παράγει ελέγξιμες προβλέψεις για μελλοντική κλινική επικύρωση.

Το επομενο κεφάλαιο αναλύει τη νευροπλαστικότητα και τις σύγχρονες μεθόδους αποκατάστασης (φυσικοθεραπεία, εργοθεραπεία, νευροτροποποίηση, ρομποτική υποβοήθηση, εικονική πραγματικότητα), που κατέχουν κεντρική θέση σε πέντε από τα οκτώ προφίλ. Στο τελευταίο κεφάλαιο συζητούνται τα ευρήματα και τοποθετείται το προτεινόμενο μοντέλο Βιολογικού Προφίλ ως συμπληρωματικός άξονας αξιολόγησης της KNM, πέρα από το χρονικό κριτήριο και την κλίμακα AIS. Αναγνωρίζονται οι περιορισμοί του —κυρίως η απουσία εμπειρικής επικύρωσης— και προτείνονται μελλοντικές κατευθύνσεις, με έμφαση στη σχεδίαση προοπτικών κλινικών δοκιμών βάσει του BΠ των συμμετεχόντων.

Λέξεις – Κλειδιά

Τραυματική κάκωση νωτιαίου μυελού, Βιολογικό προφίλ, Θεωρητική μοντελοποίηση, Νευροπλαστικότητα, Επισκληρίδιος ηλεκτρικός ερεθισμός, Ρομποτική υποβοήθηση

Methods of neural regeneration and rehabilitation after traumatic spinal cord injury: theoretical modeling of pathophysiological progression

ANASTASIOS CHEILARIS

Abstract

Spinal cord injury (SCI) is one of the most severe neurological conditions, with a global incidence of approximately 26.5 cases per million population and unbearable clinical, psychological and socioeconomic costs. Despite progress in emergency management, surgical decompression and intensive care, current therapeutic practice remains mainly supportive and does not reverse the fundamental pathophysiology of the injury.

The paper initially reviews the pathophysiology of SCI, distinguishing primary from secondary injury and describing their temporal evolution in hyperacute, acute, subacute, intermediate and chronic phases. This is followed by a systematic presentation of existing theoretical and computational models of inflammation, cell death, scarring, neural regeneration and therapeutic interventions.

Thesis core is the formulation of an original theoretical model, the Biological Profile Model (BP), which challenges the temporal distance from injury and the clinical classification according to AIS as sufficient criteria for therapeutic decision in the chronic phase. The model defines four clinically measurable biological parameters — Inflammatory Burden (IB), Axonal Injury Index (AII), Scar Maturity (SMI) and Neuroplasticity Reserve (NPR) — assessed through imaging, serological and electrophysiological methods. It defines binary values for the parameters (High/Low) and results in eight biologically acceptable profiles, each with a corresponding therapeutic strategy (surgical stabilization, intensive rehabilitation, epidural electrical stimulation, TMS, neuroprosthetics). The model highlights the biological heterogeneity of patients, shows that time since injury does not determine biological potential, and produces testable predictions for future clinical validation.

The next chapter analyzes neuroplasticity and modern rehabilitation methods (physical therapy, occupational therapy, neuromodulation, robotic assistance, virtual reality), which occupy a central position in five of the eight profiles. The last chapter discusses the findings and places the proposed Biological Profile model as a complementary axis of SCI assessment, beyond the time criterion and the AIS scale. Its limitations are recognized —mainly the lack of empirical validation— and future directions are suggested, with an emphasis on the design of prospective clinical trials based on the BP of the participants.

Keywords

Traumatic spinal cord injury, Biological profile, Theoretical modeling, Neuroplasticity, Epidural electrical stimulation, Robotic assistance

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	v
Abstract	vi
Περιεχόμενα	vii
 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	
1.1 Ορισμός τραυματικής βλάβης νωτιαίου μυελού (KNM)	1
1.2 Επιδημιολογία – παγκόσμια και ελληνικά δεδομένα	2
1.3 Κοινωνικο-οικονομικές επιπτώσεις	3
1.4 Στοιχεία ανατομίας	4
1.5 Περιορισμοί τρέχουσας θεραπευτικής πρακτικής	6
1.6 Στόχος της διπλωματικής εργασίας.	8
2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ	
2.1 Πρωτοπαθής βλάβη	10
2.2 Δευτεροπαθής βλάβη	10
2.3 Χρονική εξέλιξη της βλάβης	14
2.4 Παθοφυσιολογικές συνέπειες στη φαιά και λευκή ουσία	17
2.5 Λειτουργικές συνέπειες και διαταραχή κυκλωμάτων	18
3. ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ	
3.1 Ανάγκη για μοντελοποίηση στη νευροεπιστήμη	20
3.2 Μοντέλα φλεγμονής	21
3.3 Μοντέλα κυτταρικού θανάτου και απομυελίνωσης	23
3.4 Μοντέλα σχηματισμού γλοιακής ουλής	24
3.5 Μοντέλα νευρικής αναγέννησης	25
3.6 Μοντέλα θεραπευτικών παρεμβάσεων	26
4. ΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΟΥ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΠΡΟΦΙΛ	
4.1 Εισαγωγή	29
4.2 Βιολογικές παράμετροι και μέθοδοι αξιολόγησής τους	30
4.3 Αναλυτική περιγραφή των προφίλ	34
4.4 Συνοπτικός σχολιασμός του μοντέλου	39
5. ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΠΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ	
5.1 Εισαγωγή	42
5.2 Αρχές νευροπλαστικότητας μετά από KNM	43
5.3 Φυσικοθεραπεία και εργοθεραπεία	45
5.4 Νευροτροποποίηση και ηλεκτρική διέγερση	47
5.5 Ρομποτική υποβοήθηση και exoskeletons	53
5.6 Εικονική πραγματικότητα και κινητική αποκατάσταση	60
6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	
6.1 Σύνοψη των κεντρικών ευρημάτων	65
6.2 Η θέση του μοντέλου Β.Π. στο Επιστημονικό Πλαίσιο	67
6.3 Περιορισμοί του μοντέλου	67
6.4 Μελλοντικές κατευθύνσεις	69
6.5 Συμπεράσματα	70

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ 1.1 Ορισμός

Η τραυματική βλάβη (κάκωση) του νωτιαίου μυελού (KNM) είναι η βαρεία νευρολογική κατάσταση που προκαλείται από τραυματισμό των νευρικών οδών που διέρχονται την σπονδυλική στήλη και που προκύπτει από την εφαρμογή εξωτερικής μηχανικής δύναμης σε αυτήν. Τα αίτια της κάκωσης είναι συνήθως πτώσεις, τροχαία ατυχήματα ή βίαιες ενέργειες και έχουν ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της φυσιολογικής νευρικής αγωγιμότητας μεταξύ εγκεφάλου και περιφερικών οργάνων.

Η KNM χαρακτηρίζεται από απώλεια ή διαταραχή κινητικών, αισθητικών και αυτόνομων λειτουργιών κάτω από το επίπεδο του τραυματισμού. Η κλινική εικόνα μπορεί να κυμαίνεται από παροδική νευρολογική δυσλειτουργία έως πλήρη παραπληγία ή τετραπληγία, ανάλογα με τη βαρύτητα και την εντόπιση της βλάβης. Για την αξιολόγηση της βαρύτητας της κάκωσης χρησιμοποιείται συνήθως η κλίμακα ASIA της American Spinal Injury Association, που φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΚΛΙΜΑΚΑ ASIA (AIS)	
<u>ΒΑΘΜΟΣ</u>	<u>ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ</u>
A	Πλήρης κάκωση. Δεν διατηρείται καμία αισθητική ή κινητική λειτουργία στα ιερά νευροτόμια I4-I5
B	Αισθητικά ατελής κάκωση. Διατηρείται η αισθητική αλλά όχι η κινητική λειτουργία κάτω από το νευρολογικό επίπεδο της βλάβης συμπεριλαμβάνοντας τα ιερά νευροτόμια I4-I5 (αδρή αφή ή νυγμός σε I4-5 ή εν τω βάθει πίεση πρωκτού)
C	Κινητικά ατελής κάκωση. Διατηρείται η κινητική λειτουργία της εκούσιας σύσπασης πρωκτού. Ο ασθενής πληροί τα κριτήρια αισθητικά ατελούς κατάστασης. Η κινητική λειτουργία διατηρείται κάτω από το νευρολογικό επίπεδο της βλάβης και περισσότεροι από τους μισούς βασικούς μύες κάτω από το νευρολογικό επίπεδο της βλάβης έχουν μυϊκό βαθμό μικρότερο από 3.
D	Κινητικά ατελής κατάσταση, όπως ορίζεται παραπάνω, με τις μισές ή περισσότερες λειτουργίες των μυών-κλειδιά κάτω από το νευρολογικό επίπεδο της βλάβης να έχουν μυϊκή βαθμολογία ≥ 3
E	Φυσιολογική αισθητικότητα και μυϊκή λειτουργία.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

<u>ΒΑΘΜΟΣ</u>	<u>ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ</u>
0	Πλήρης παράλυση
1	Διατήρηση της ικανότητας για μυική σύσπαση (είναι ορατή ή αισθητή)
2	Ενεργητική κίνηση, πλήρες εύρος κίνησης με άρση της βαρύτητας μόνο όταν η βαρύτητα έχει εξουδετερωθεί (το μέλος τοποθετείται σε θέση όπου η βαρύτητα δεν αντιτίθεται στην κίνηση)
3	Ενεργητική κίνηση, πλήρες εύρος κίνησης ενάντια στην βαρύτητα.
4	Ενεργητική κίνηση, πλήρες εύρος κίνησης ενάντια στη βαρύτητα και σε μέτρια αντίσταση.
5	Φυσιολογική ενεργητική κίνηση, πλήρες εύρος κίνησης ενάντια σε πλήρη αντίσταση

Η βαθμολόγηση της κινητικότητας φαίνεται στον πίνακα 2.

Η τραυματική βλάβη δεν περιορίζεται στη στιγμή του αρχικού μηχανικού τραυματισμού. Αντίθετα, αποτελεί μια δυναμική διεργασία που εξελίσσεται σε δύο φάσεις:

- α) την πρωτογενή βλάβη, η οποία προκαλείται άμεσα από τον τραυματισμό και
- β) τη δευτερογενή βλάβη, η οποία εξελίσσεται χρονικά για μεγάλο διάστημα, περιλαμβάνει τις συνέπειες της φλεγμονής, του οξειδωτικού stress, της αγγειακής δυσλειτουργίας, της απόπτωσης και τελικά του σχηματισμού γλοιακής ουλής.

Αυτή η σύνθετη εξέλιξη καθιστά την KNM ως μια από τις πλέον περίπλοκες και δύσκολες στην αντιμετώπισή τους νευρολογικές καταστάσεις, με δυσβάσταχτες συνέπειες στη λειτουργικότητα, την ποιότητα ζωής και τη μακροχρόνια πρόγνωση των ασθενών (Zarmer L., Khan M. et al, 2025 - Ahuja CS, Nori S et al, 2017)

1.2 Επιδημιολογικά στοιχεία

Σύμφωνα με μιά μεγάλη μετα-ανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2024 και συγκέντρωνε αποτελέσματα από 229 δημοσιεύσεις από διάφορες χώρες μεταξύ 2000-2021 (Lu Y. et al, 2024), η επίπτωση της KNM παγκοσμίως είναι περίπου 26,5 περιστατικά ανά εκατομμύριο πληθυσμού. Η επίπτωση αυτή παραμένει σχετικά σταθερή τα τελευταία 20 χρόνια. Η συχνότητα εμφάνισης μεταξύ ανδρών-γυναικών είναι 3.2 προς 1.

Οι κυριότερες αιτίες των KNM παγκοσμίως είναι οι πτώσεις και τα τροχαία ατυχήματα. Στις χώρες υψηλού εισοδήματος, οι πτώσεις αποτελούν την κύρια αιτία σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, ενώ τα τροχαία κυριαρχούν στους νεότερους ενήλικες. Αντίθετα, σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, τα τροχαία ατυχήματα παραμένουν

η κυρίαρχη αιτία σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, ενώ οι κακώσεις από βία εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά (Safdarian M et al, 2019)

Σύμφωνα με τη μελέτη Global Burden of Disease (GBD 2021), περίπου 14.5 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως ζούσαν με KNM το 2021 (Kim M et al, 2025). Από αυτά τα περιστατικά, οι μισές σχεδόν περιπτώσεις αφορούν τραυματισμούς στο επίπεδο του αυχένα και οι άλλες μισές σε χαμηλότερα επίπεδα της σπονδυλικής στήλης. Ο συνολικός αριθμός συνεχίζει να έχει αυξητικές τάσεις κυρίως λόγω της αύξησης του πληθυσμού, του μέσου όρου ζωής αλλά και της βελτίωσης της επιβίωσης μετά τον τραυματισμό (Safdarian M et al, 2019).

Όσον αφορά την Ελλάδα, δεν υπάρχει επίσημο εθνικό μητρώο KNM, γεγονός που περιορίζει την ακριβή επιδημιολογική καταγραφή. Βάσει ευρωπαϊκών δεδομένων εκτιμάται ότι η ετήσια επίπτωση κυμαίνεται μεταξύ 250 και 400 νέων περιστατικών, με τα τροχαία ατυχήματα να αποτελούν την κυριότερη αιτία σε νέους ενήλικες και τις πτώσεις να κυριαρχούν στους ηλικιωμένους. Σύμφωνα με μία προοπτική μελέτη του 2009 των Divanoglou και Levi που αφορούσε την ευρύτερη περιοχή της Θεσσαλονίκης και της Στοκχόλμης και διήρκεσε 13 μήνες, καταγράφηκαν 87 περιστατικά KNM στο διάστημα αυτό στην Θεσσαλονίκη, σε έναν πληθυσμό λίγο πάνω από 2 εκατομμύρια. Η επίπτωση ήταν 33.6 περιστατικά ανά εκατομμύριο και οι κύριες αιτίες ήταν τροχαία ατυχήματα (51%) και πτώσεις (37%).

1.3 Κοινωνικο-οικονομικές επιπτώσεις.

Η KNM επηρεάζει καθοριστικά την λειτουργικότητα, την υγεία και την κοινωνική συμμετοχή των πασχόντων. Η βλάβη στον νωτιαίο μυελό οδηγεί σε μόνιμη ή μακροχρόνια απώλεια των κινητικών, αισθητικών και αυτόνομων λειτουργιών, επηρεάζοντας λειτουργίες που θεωρούνται αυτονόητες όπως η κίνηση, η σεξουαλική ζωή, ο έλεγχος εντέρου και ουροποιητικού, η αναπνοή. Η απώλειά τους έχει άμεσο αντίκτυπο στην αυτοτέλεια, την ανεξαρτησία και την ποιότητα ζωής. Συχνά συνοδεύεται από ψυχολογικές επιπτώσεις όπως κατάθλιψη, άγχος και κοινωνική απομόνωση (Singh A. et al, 2014).

Η KNM συνδέεται με υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα, ιδιαίτερα σε κακώσεις αυχενικού επιπέδου, όπου η αναπνευστική ανεπάρκεια και οι λοιμώξεις αποτελούν συχνές αιτίες επιπλοκών. Παρά τις προόδους στην επείγουσα αντιμετώπιση και την εντατική φροντίδα, η μακροχρόνια νευρολογική αποκατάσταση παραμένει περιορισμένη, ειδικά σε πλήρεις κακώσεις (ASIA A). Επιπλέον, οι ασθενείς με KNM παρουσιάζουν αυξημένο

κίνδυνο για δευτερογενείς επιπλοκές, όπως κατακλίσεις, θρομβοεμβολικά επεισόδια, ορθοστατική υπόταση, σπαστικότητα και χρόνιο νευροπαθητικό πόνο, οι οποίες επιβαρύνουν περαιτέρω την πρόγνωση και την ποιότητα ζωής (Ahuja CS et al, 2017).

Το κοινωνικοοικονομικό βάρος της KNM είναι εξαιρετικά υψηλό. Σε διεθνές επίπεδο, το άμεσο κόστος υγειονομικής περίθαλψης για το πρώτο έτος μετά τον τραυματισμό εκτιμάται ότι κυμαίνεται μεταξύ 300.000 και 1.200.000 δολαρίων, ανάλογα με το επίπεδο της βλάβης και τις απαιτήσεις νοσηλείας. Για ασθενείς με τετραπληγία υψηλού επιπέδου, το κόστος μπορεί να υπερβεί τα 2 εκατομμύρια δολάρια κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Το ετήσιο κόστος μακροχρόνιας φροντίδας υπολογίζεται σε 40.000–200.000 δολάρια ανά ασθενή, ενώ το συνολικό κόστος ζωής μπορεί να φτάσει τα 3–5 εκατομμύρια δολάρια για σοβαρές κακώσεις (National Spinal Cord Injury Statistical Center, 2023).

Πέρα από το άμεσο κόστος, η KNM συνεπάγεται και σημαντικό έμμεσο οικονομικό βάρος, που οφείλεται στην απώλεια παραγωγικότητας, στην πρόωρη συνταξιοδότηση, στην ανάγκη για συνεχή φροντίδα από επαγγελματίες ή μέλη της οικογένειας. Σε παγκόσμιο επίπεδο, το συνολικό οικονομικό βάρος των KNM εκτιμάται ότι υπερβαίνει τα 20–30 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως, ενώ σε χώρες με υψηλό προσδόκιμο ζωής το κόστος αυξάνεται λόγω της μεγαλύτερης διάρκειας επιβίωσης μετά τον τραυματισμό.

Εξίσου σημαντική είναι και η ψυχολογική και κοινωνική διάσταση της KNM. Η αιφνίδια απώλεια λειτουργικότητας και η ανάγκη για μακροχρόνια εξάρτηση από φροντιστές ή από οικεία πρόσωπα, επηρεάζουν βαθιά την αυτοεκτίμηση, την κοινωνική συμμετοχή και τις οικογενειακές σχέσεις. Οι οικείοι συχνά βιώνουν άγχος, κόπωση και οικονομική πίεση, γεγονός που ενισχύει το συνολικό κοινωνικό βάρος της πάθησης.

Συνολικά, η KNM αποτελεί μια κατάσταση με βαρύ κλινικό και κοινωνικοοικονομικό αντίκτυπο. Είναι επομένως αναγκαίος ο σχεδιασμός αποτελεσματικών στρατηγικών πρόληψης, η εξέλιξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων και η βελτίωση των υπηρεσιών αποκατάστασης και κοινωνικής υποστήριξης.

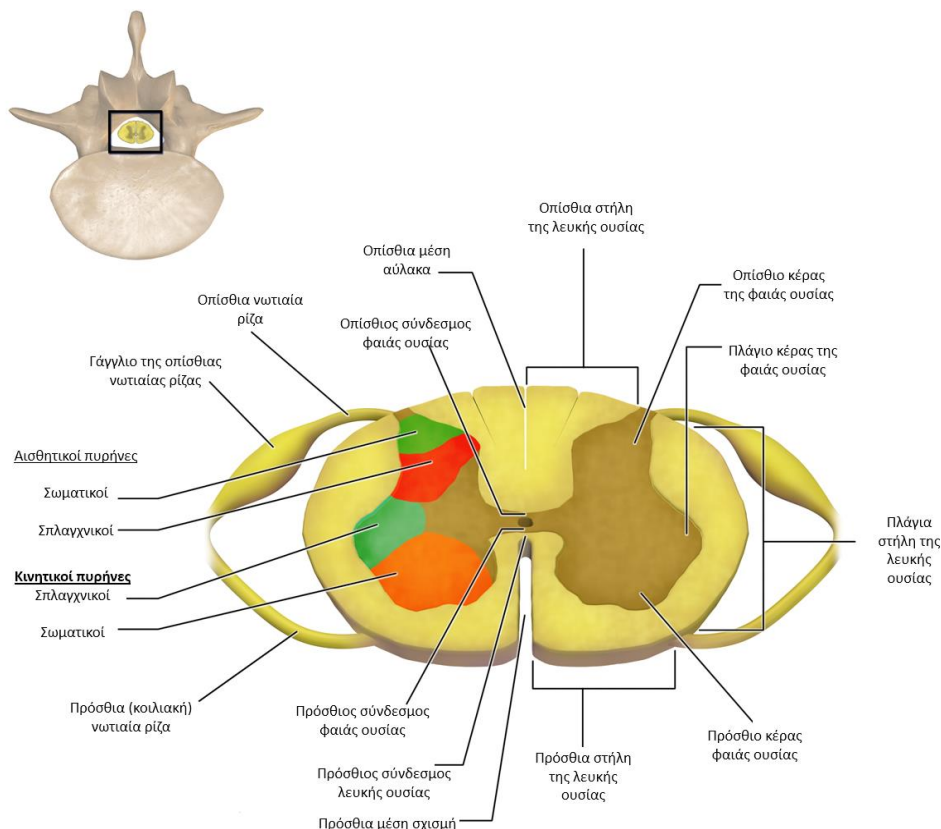
1.4 Στοιχεία ανατομίας

Ο νωτιαίος μυελός είναι το τμήμα του κεντρικού νευρικού συστήματος που εκτείνεται από το ινιακό τρήμα μέχρι το 1^ο-2^ο οσφυϊκό σπόνδυλο και βρίσκεται μέσα στον σπονδυλικό σωλήνα. Έχει σχήμα κυλινδρικό και μήκος 40-45 εκ. στον ενήλικο. Αποτελείται από περιοχές λευκής και φαιάς ουσίας, οι οποίες είναι διατεταγμένες αντίθετα

σε σχέση με τον εγκέφαλο (η φαιά ουσία βρίσκεται στο κέντρο του ΝΜ, ενώ η λευκή εξωτερικά).

Από τα πλάγια του ΝΜ εκφύονται 31 ζεύγη νευρών, τα νωτιαία νεύρα. Αυτά μέσα στον σπονδυλικό σωλήνα διαιρούνται σε δύο κλάδους, που ονομάζονται πρόσθιες και οπίσθιες ρίζες. Το αισθητικό νευρικό σύστημα συνδέεται με τον ΝΜ με τις οπίσθιες ρίζες, ενώ κινητικό νευρικό σύστημα συνδέεται με τον ΝΜ με τις πρόσθιες ρίζες.

Στη φαιά ουσία του ΝΜ βρίσκονται σώματα των νευρώνων (α-κινητικοί νευρώνες, διάμεσοι νευρώνες, προγαγγλιακοί νευρώνες του αυτόνομου νευρικού), ενώ στη λευκή ουσία οι νευράξονες των οποίων τα νευρικά σώματα βρίσκονται στον εγκέφαλο. Η φαιά ουσία έχει σχήμα **H**. Οι προεξοχές ονομάζονται κέρατα (πρόσθιο και οπίσθιο κέρας). Στο κατακόρυφο επίπεδο αυτά τα κέρατα σχηματίζουν την πρόσθια και οπίσθια φαιά στήλη αντίστοιχα. Το πρόσθιο κέρας σχετίζεται με τις κινητικές ίνες και το οπίσθιο με τις αισθητικές.



ΕΓΚΑΡΣΙΑ ΔΙΑΤΟΜΗ ΤΟΥ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ

Πηγή : https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Spinal_Cord_Sectional_Anatomy.png

Οι νευράξονες της λευκής ουσίας του ΝΜ σχηματίζουν ανιούσες και κατιούσες οδούς. Οι ανιούσες οδοί μεταφέρουν αισθητικές πληροφορίες προς τον εγκέφαλο, ενώ οι κατιούσες οδοί κινητικές εντολές από τον εγκέφαλο προς την περιφέρεια. Τα κέρατα της φαιάς ουσίας χωρίζουν τις οδούς της λευκής ουσίας σε πρόσθια, πλάγια και οπίσθια δέσμη.

Ο ΝΜ προστατεύεται από τους σπονδύλους, τις μήνιγγες (χοριοειδής, αραχνοειδής και σκληρή) και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Οι κύριες λειτουργίες του πολύ συνοπτικά είναι η μεταφορά των κινητικών εντολών που επιτρέπουν την εκούσια κίνηση, η διαβίβαση αισθητικών ερεθισμάτων προς τον εγκέφαλο, η ολοκλήρωση αντανακλαστικών κινήσεων, η αυτόνομη νεύρωση των σπλάγχχνων (π.χ. έλεγχος λειτουργίας εντέρου και ουροδόχου κύστης) (Drake R.L. et al, Ανατομία Gray's, 2007).

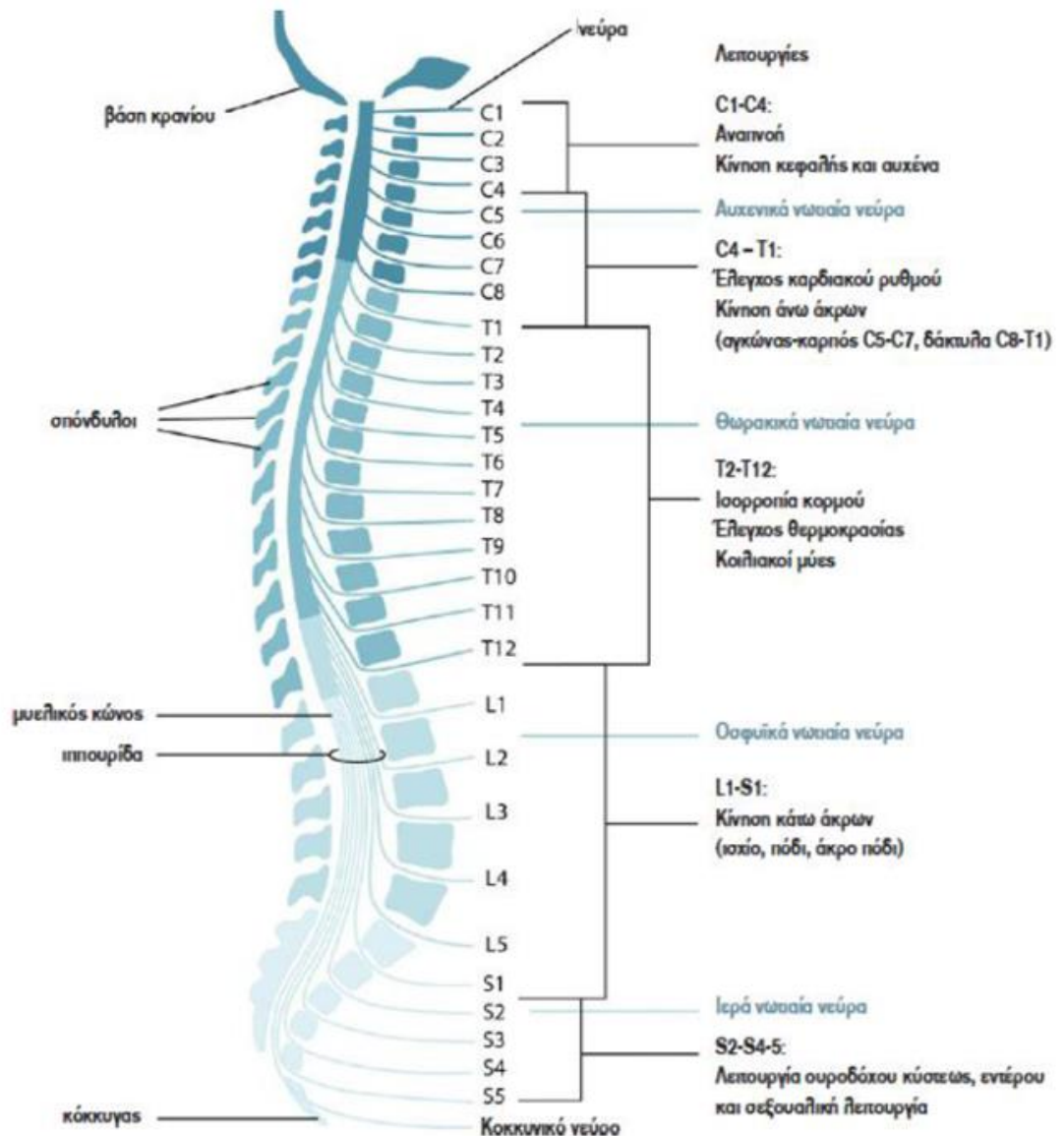
1.5 Περιορισμοί της τρέχουσας θεραπευτικής πρακτικής

Παρά τη σημαντική πρόοδο στην επείγουσα αντιμετώπιση, τη χειρουργική σταθεροποίηση και την εντατική φροντίδα, η τρέχουσα θεραπευτική πρακτική στην ΚΝΜ παραμένει σε μεγάλο βαθμό συμπτωματική και υποστηρικτική. Οι υπάρχουσες παρεμβάσεις στοχεύουν κυρίως στη σταθεροποίηση του ασθενούς, την αποσυμπίεση του νωτιαίου μυελού, την πρόληψη δευτερογενών επιπλοκών και τη βελτιστοποίηση της λειτουργικής αποκατάστασης, αλλά δεν αναστρέφουν τη βασική παθοφυσιολογία της βλάβης.

Η αποτελεσματικότητα των φαρμακολογικών παρεμβάσεων στη δευτερογενή βλάβη είναι περιορισμένη. Η χρήση υψηλών δόσεων μεθυλπρεδνιζολόνης, που παλαιότερα θεωρήθηκε νευροπροστατευτική, θεωρείται πλέον αμφιλεγόμενη και σε πολλά κέντρα δεν χρησιμοποιείται καθόλου (Evaniew L. et al, 2016). Άλλοι νευροπροστατευτικοί παράγοντες (π.χ. ριλουζόλη, ναταλιζουμάμπη) έχουν δείξει ενθαρρυντικά προκλινικά αποτελέσματα, αλλά τα κλινικά δεδομένα παραμένουν περιορισμένα ή ασαφή, με αποτέλεσμα να μην έχουν ενσωματωθεί ευρέως στην κλινική πράξη (Fehlings MG, Moghaddamjou A et al, 2023).

Η χειρουργική αποσυμπίεση και σταθεροποίηση αποτελεί βασικό πυλώνα της επείγουσας αντιμετώπισης, ωστόσο η δυνατότητά της να τροποποιήσει ουσιαστικά τη δυσμενή μακροχρόνια νευρολογική έκβαση είναι περιορισμένη. Αν και η πρώιμη αποσυμπίεση (εντός 24 ωρών) έχει συσχετιστεί με καλύτερα νευρολογικά αποτελέσματα σε ορισμένες μελέτες, η βελτίωση δεν είναι καθολική και εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως η βαρύτητα της αρχικής βλάβης, η ηλικία και η συνύπαρξη άλλων

παθήσεων. Επιπλέον, η χειρουργική παρέμβαση δεν αντιμετωπίζει τους πολύπλοκους μηχανισμούς της δευτερογενούς βλάβης, όπως η φλεγμονή, η νευροτοξικότητα από υπερδιέγερση, το οξειδωτικό stress και ο σχηματισμός γλοιακής ουλής.



Διαμήκης οργάνωση του νωτιαίου μυελού, της σπονδυλικής στήλης και των νωτιαίων νεύρων. Αδρή αναπαράσταση των κύριων λειτουργιών του νωτιαίου μυελού, (Ανακτήθηκε από Εταιρεία Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης – πηγή : WHO, International Perspectives on Spinal Cord Injury, 2013).

Η αποκατάσταση (rehabilitation) αποτελεί σημαντικό στοιχείο της διαχείρισης του πάσχοντος, στοχεύοντας στη βελτίωση της λειτουργικής ανεξαρτησίας, της κινητικότητας και της ποιότητας ζωής. Ωστόσο, ακόμη και με εντατικά προγράμματα φυσικοθεραπείας, εργοθεραπείας, ρομποτικής υποβοήθησης και νευροτροποποίησης, η δυνατότητα για πλήρη

αποκατάσταση της νευρολογικής λειτουργίας παραμένει περιορισμένη, ιδιαίτερα σε πλήρεις κακώσεις (ASIA A). Η αποκατάσταση, στην παρούσα της μορφή, αξιοποιεί την υπολειπόμενη νευροπλαστικότητα και την αναδιοργάνωση των κυκλωμάτων, αλλά δεν μπορεί να υπερβεί τα δομικά εμπόδια που θέτει η εκτεταμένη απώλεια νευρώνων και αξόνων (Shadgan B et al, 2024).

Ένας ακόμη σημαντικός περιορισμός είναι η έλλειψη αποτελεσματικών αναγεννητικών θεραπειών για την KNM. Παρά την σημαντική πρόοδο σε πειραματικό επίπεδο με κυτταρικές θεραπείες, βιοϋλικά, γονιδιακή θεραπεία και φάρμακα που στοχεύουν στους αναγεννητικούς φραγμούς, ελάχιστες από αυτές τις προσεγγίσεις έχουν δοκιμαστεί στην κλινική πράξη επιφέροντας κάποια σαφή βελτίωση (Fehlings MG, Moghaddamjoui A. et al, 2023). Σημαντικό εμπόδιο στην κλινική εφαρμογή των πειραματικών ευρημάτων ίσως αποτελούν οι διαφορές στην φυσιολογία μεταξύ πειραματοζώων (συνήθως τρωκτικών) και ανθρώπων, καθώς και οι διαφορές στην μορφολογία της βλάβης (ελεγχόμενη και ομοιόμορφη στο εργαστήριο, αλλά ποικιλόμορφη και βαρύτερη στις πραγματικές συνθήκες ενός ατυχήματος) (Stewart AN et al, 2023).

Τέλος η καθυστερημένη μεταφορά σε εξειδικευμένα κέντρα, η έλλειψη οργανωμένων μονάδων για την αντιμετώπιση των KNM και η ανεπαρκής μακροχρόνια υποστήριξη οδηγούν σε αυξημένη νοσηρότητα, επιπλοκές και επιδείνωση της λειτουργικής έκβασης.

Συνοψίζοντας, η τρέχουσα θεραπευτική πρακτική στην KNM παραμένει κυρίως υποστηρικτική, με περιορισμένη δυνατότητα ουσιαστικής τροποποίησης της μακροχρόνιας νευρολογικής έκβασης. Η απουσία θεραπειών που να μπορούν να αποκαταστήσουν τη δομική συνέχεια των νευρικών οδών καθιστά αναγκαία τη στροφή προς προσεγγίσεις που ενισχύουν τη λειτουργική ανάκτηση μέσω της νευροπλαστικότητας. Η ανάπτυξη και ενσωμάτωση νέων, στοχευμένων λειτουργικών παρεμβάσεων —όπως η εντατική επανεκπαίδευση, η εξειδικευμένη αποκατάσταση και οι τεχνικές νευροτροποποίησης— θεωρούνται αναγκαίες για τη βελτίωση της λειτουργικής αποκατάστασης και της ποιότητας ζωής των ασθενών.

1.6 Στόχος της διπλωματικής εργασίας

Στην παρούσα διπλωματική εργασία προσπαθούμε να διατυπώσουμε ένα πρωτότυπο θεωρητικό μοντέλο που εισάγει την έννοια του **βιολογικού προφίλ** για κάθε πάσχοντα από KNM. Το βιολογικό προφίλ προκύπτει από ένα σύστημα τεσσάρων

μετρήσιμων βιολογικών παραμέτρων και επιδιώκει να αντικαταστήσει τον χρόνο από την κάκωση ως κύριο κριτήριο για την λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.

Πιο συγκεκριμένα η εργασία επιδιώκει:

α) Να αναφερθεί στο ότι το χρονικό κριτήριο από μόνο του δεν επαρκεί για την επιλογή θεραπευτικής αντιμετώπισης και την πρόβλεψη του θεραπευτικού αποτελέσματος, μέσα από ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας.

β) Να ορίσει τέσσερις βιολογικές παραμέτρους — το Φλεγμονώδες Φορτίο (IB), τον Δείκτη Αξονικής Βλάβης (AII), την Ωριμότητα της Γλοιακής Ουλής (SMI) και το Αποθεματικό Νευροπλαστικότητας (NPR) — με βάση κλινικά μετρήσιμους βιοδείκτες.

γ) Να προτείνει βιολογικά συμβατά προφίλ που προκύπτουν από τον συνδυασμό των τεσσάρων παραμέτρων, και να αντιστοιχίσει σε κάθε προφίλ την βιολογικά δικαιολογημένη θεραπευτική παρέμβαση.

δ) Να διατυπώσει ελέγξιμες προβλέψεις που θα μπορούσαν να αποτελέσουν τη βάση για μελλοντική κλινική επιβεβαίωση του μοντέλου.

Στα επόμενα κεφάλαια μετά την Εισαγωγή θα αναφερθούμε στα εξής :

Κεφ. 2 Παθολογολογία της τραυματικής KNM

Ανάλυση των μηχανισμών πρωτογενούς και δευτερογενούς βλάβης, την χρονική εξέλιξη της βλάβης και τις λειτουργικές συνέπειές της.

Κεφ. 3 Μοντελοποίηση της παθολογολογικής εξέλιξης

Αναφορά σε μοντέλα των παθολογολογικών διεργασιών μετά την KNM (φλεγμονώδης απόκριση, ουλοποίηση, αναγέννηση)

Κεφ. 4 Μοντέλο Βιολογικού Προφίλ

Αναλυτική περιγραφή του μοντέλου του Βιολογικού Προφίλ και του τρόπου διαμόρφωσής του

Κεφ. 5 Τρέχουσες Μέθοδοι Αποκατάστασης μέσω Νευροπλαστικότητας

Ανάλυση των κλασικών και σύγχρονων μεθόδων αξιοποίησης της φυσικής ικανότητας του νευρικού συστήματος για επαναδιοργάνωση.

Κεφ. 6 Συζήτηση – Συμπεράσματα

Σύνοψη μοντέλου, συγκριτική αξιολόγηση των θεραπευτικών προσεγγίσεων.

2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΝΜ

2.1 Πρωτοπαθής βλάβη

Η τραυματική κάκωση του ΝΜ συνήθως επέρχεται από ξαφνική βίαιη πρόσκρουση στην σπονδυλική στήλη που προκαλεί κατάγματα ή παρεκτόπιση σπονδύλων. Η πρωτοπαθής βλάβη είναι ο άμεσος τραυματισμός του νευρικού ιστού που προκαλείται από τα οστικά θραύσματα, από κομμάτια των μεσοσπονδύλιων δίσκων ή από άλλα τοπικά ανατομικά στοιχεία. Οι κυριότεροι μηχανισμοί περιλαμβάνουν τη συμπίεση, τη διάταση, τη διάτμηση, την υπερέκταση, την υπερκάμψη και την περιστροφική παραμόρφωση, και οδηγούν σε άμεση καταστροφή νευρικού ιστού, αιμορραγία και διακοπή της αξονικής συνέχειας. Η μηχανική παραμόρφωση προκαλεί ρήξη κυτταρικών μεμβρανών, νέκρωση νευρώνων και γλοιακών κυττάρων, καθώς και άμεση βλάβη των αγγείων, οδηγώντας σε τοπική ισχαιμία.

Η φαιά ουσία, εξαιτίας των πολλών νευρώνων της και του πλούσιου αγγειακού της δικτύου, είναι ιδιαίτερα ευπαθής στην πρωτοπαθή βλάβη λόγω των αυξημένων ενεργειακών απαιτήσεων και των συνεπειών της τοπικής αιμορραγίας και του οιδήματος. Η λευκή ουσία υφίσταται μηχανική διάταση και θραύση αξόνων, όμως η εκτεταμένη εκφύλιση εκδηλώνεται κυρίως σε δεύτερο στάδιο.

Η πρωτοπαθής βλάβη είναι μη αναστρέψιμη και καθορίζει σε μεγάλο βαθμό την αρχική νευρολογική εικόνα, ενώ αποτελεί την αφετηρία για μια σειρά δευτερογενών παθοφυσιολογικών διεργασιών που εξελίσσονται τις επόμενες ώρες και ημέρες μετά τον τραυματισμό (Silva NA et al, 2014).

2.2 Δευτεροπαθής βλάβη

Η δευτεροπαθής βλάβη περιλαμβάνει το σύνολο των παθοφυσιολογικών διεργασιών που ακολουθούν την αρχική μηχανική κάκωση και οδηγούν σε προοδευτική επέκταση των αλλοιώσεων στον νευρικό ιστό. Στις διεργασίες αυτές περιλαμβάνονται αγγειακές και ισχαιμικές μεταβολές, η κινητοποίηση φλεγμονωδών κυττάρων, η νευροτοξικότητα από υπερδιέγερση (excitotoxicity), το οξειδωτικό στρες, η απομυελίνωση και τελικά, ο σχηματισμός γλοιακής ουλής. Το σύνολο των δευτεροπαθών αλλοιώσεων εξελίσσεται σε χρονικό διάστημα που κυμαίνεται από ώρες έως εβδομάδες και επηρεάζει καθοριστικά τη μακροχρόνια νευρολογική έκβαση.

2.2.1 Αγγειακές και ισχαιμικές μεταβολές

Η ισχαιμία είναι από τις πρώτες και σημαντικότερες διεργασίες της δευτεροπαθούς βλάβης. Αμέσως μετά τον τραυματισμό, παρατηρείται εκτεταμένη βλάβη του τριχοειδικού δικτύου του νωτιαίου μυελού. Το συνοδό τοπικό οίδημα που προκαλείται επιδεινώνει ακόμα περισσότερο την τοπική αιμάτωση. Αν και τα μεγαλύτερα αγγεία συχνά παραμένουν ανατομικά ακέραια, η μικροαγγειακή καταστροφή ή απόφραξη αρκούν για να επέλθει ισχαιμία. Επιπλέον, η υπόταση που συχνά συνοδεύει το νευρογενές shock επιβαρύνει ακόμα περισσότερο την κακή αιμάτωση του νωτιαίου μυελού.

Η ισχαιμία και η υποξία των νευρικών κυττάρων, έχουν άμεσες συνέπειες στον κυτταρικό μεταβολισμό. Η μείωση της παροχής οξυγόνου και γλυκόζης οδηγούν σε ταχεία εξάντληση των ενεργειακών αποθεμάτων, με αποτέλεσμα την πτώση των συγκεντρώσεων ATP και την δυσλειτουργία των αντλιών ιόντων που είναι ενεργειακά εξαρτώμενες. Έτσι, διαταράσσεται η ιοντική ομοιόσταση, αυξάνονται το ενδοκυττάριο ασβέστιο και νάτριο και ενεργοποιούνται καταλυτικά ένζυμα που εξαρτώνται από το ασβέστιο, όπως πρωτεάσες και φωσφολιπάσες, οι οποίες προκαλούν περαιτέρω αποδόμηση των κυτταρικών μεμβρανών και άλλων κυτταρικών στοιχείων.

Σημαντικός επιβαρυντικός παράγοντας είναι η διαταραχή του αιματο-νωτιαίου φραγμού (BSCB). Η καταστροφή των στενών συνάψεων (tight junctions) των ενδοθηλιακών κυττάρων αυξάνει τη διαπερατότητα των αγγείων, επιτρέποντας τη διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων, κυτοκινών και τοξικών παραγόντων στον νευρικό ιστό.

Όλες αυτές οι διεργασίες συμβάλλουν στην απώλεια νευρικών κυττάρων μέσω μηχανισμών νέκρωσης και απόπτωσης. Η νέκρωση επικρατεί κυρίως στην οξεία φάση, ιδιαίτερα στη φαιά ουσία, ενώ η απόπτωση εμφανίζεται σε μεταγενέστερα στάδια και επηρεάζει τόσο νευρώνες όσο και ολιγοδενδροκύτταρα, οδηγώντας σε απομυελίνωση (Li, S., Dinh, H. T. P, et al, 2023), (Yao C. et al, 2021).

2.2.2 Φλεγμονώδης απόκριση

Η φλεγμονώδης απόκριση ενεργοποιείται μέσα σε λίγα λεπτά από τον τραυματισμό και εξελίσσεται σε διάρκεια εβδομάδων ή και μηνών. Η φλεγμονή δεν είναι κατ'ανάγκη επιβλαβής· αντίθετα, έχει διπλό ρόλο, καθώς συμβάλλει τόσο στην απομάκρυνση κυτταρικών υπολειμμάτων όσο και στην εξέλιξη της ιστικής βλάβης.

Στην οξεία φάση (0–24 ώρες), η διαταραχή του αιματομυελικού φραγμού επιτρέπει τη γρήγορη είσοδο ουδετερόφιλων στο παρέγχυμα. Τα ουδετερόφιλα απελευθερώνουν δραστικές ρίζες οξυγόνου (ROS), πρωτεάσες και προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL-1β,

TNF- α), οι οποίες ενισχύουν την ιστική βλάβη και προάγουν την ενεργοποίηση της μικρογλοίας.

Στην υποξεία φάση (1–7 ημέρες), τα μακροφάγα αποτελούν τον κυρίαρχο κυτταρικό πληθυσμό. Τα μακροφάγα εμφανίζουν δύο λειτουργικούς πληθυσμούς : (α) τον M1 (προφλεγμονώδη) ο οποίος παράγει ROS, NO, TNF- α και IL-6, ενισχύοντας την κυτταρική βλάβη και (β) τον M2 (αντιφλεγμονώδη/επιδιορθωτικό) ο οποίος συμβάλλει στην απομάκρυνση υπολειμμάτων και στην ιστική σταθεροποίηση. Η ισορροπία M1/M2 είναι σημαντική, καθώς η υπερίσχυση του M1 πληθυσμού οδηγεί σε παρατεταμένη φλεγμονή και εκτεταμένη απώλεια νευρώνων και ολιγοδενδροκυττάρων.

Στη χρόνια φάση (εβδομάδες–μήνες), η φλεγμονή δεν υποχωρεί πλήρως. Αντίθετα, παραμένει σε χαμηλού βαθμού ενεργοποίηση, με συνεχή παρουσία μικρογλοίας και μακροφάγων στο σημείο της βλάβης. Αυτή η εμμένουσα φλεγμονή σχετίζεται με συνεχιζόμενη απομυελίνωση, εκφυλισμό λευκής ουσίας, διαταραχή νευρωνικών κυκλωμάτων, επιδείνωση νευροπάθητικού πόνου αλλά και συστηματικές επιπτώσεις (Hellenbrand, D.J. et al, 2021), (Freyermuth-Trujillo, X. et al, 2022), (Bigford GE et al, 2022).

2.2.3 Νευροτοξικότητα από υπερδιέγερση (Excitotoxicity)

Στην νευροτοξικότητα από υπερδιέγερση (NAY), η υπερβολική εξωκυττάρια συγκέντρωση γλουταμικού —του κύριου διεγερτικού νευροδιαβιβαστή στο ΚΝΣ— οδηγεί σε παθολογική ενεργοποίηση των ιονοτροπικών υποδοχέων NMDA, AMPA και kainate. Η υπερδραστηριοποίηση αυτών των υποδοχέων προκαλεί μαζική είσοδο Ca^{2+} και Na^{+} στο εσωτερικό των νευρώνων και των ολιγοδενδροκυττάρων, ενεργοποιώντας κασπάσες, καθεψίνες, ενδονουκλεάσες και άλλα ένζυμα και οδηγώντας σε απόπτωση ή νέκρωση των κυττάρων.

Ιδιαίτερα ευάλωτα στην NAY είναι τα ολιγοδενδροκύτταρα, τα οποία εκφράζουν υψηλά επίπεδα AMPA και καϊνικών (kainate) υποδοχέων. Η απώλεια ολιγοδενδροκυττάρων οδηγεί σε εκτεταμένη απομυελίνωση, διαταραχή της αγωγιμότητας και αποδιοργάνωση της λευκής ουσίας. Η NAY επομένως δεν περιορίζεται στη φαιά ουσία, αλλά αποτελεί βασικό μηχανισμό εκφύλισης της λευκής ουσίας (Jiamei Hou et al, 2025).

2.2.4 Οξειδωτικό stress

Το οξειδωτικό stress αναφέρεται στην υπερπαραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) και δραστικών ριζών αζώτου (RNS) όπως το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2),

υδροξυλικές ρίζες (-OH) και η υπεροξυνιτρώδης ρίζα (ONOO⁻), ουσίες οι οποίες συσσωρεύονται ταχέως στο μικροπεριβάλλον της βλάβης.

Η υπερβολική παραγωγή ROS/RNS προκαλεί λιπιδική υπεροξείδωση και καταστροφή των κυτταρικών μεμβρανών, οδηγώντας σε απώλεια της ακεραιότητας των νευρώνων και των ολιγοδενδροκυττάρων. Παράλληλα, η οξειδωτική πρωτεϊνών και ενζύμων, παρεμβαίνουν σε ζωτικές κυτταρικές λειτουργίες. Το οξειδωτικό stress βρίσκεται σε στενή αλληλεπίδραση με την νευροτοξικότητα από υπερδιέγερση και την φλεγμονώδη απόκριση, με την μία διεργασία να επιδεινώνει τις επιπτώσεις της άλλης (Hall ED et al, 2004).

2.2.5 Απομυελίνωση και απώλεια αξόνων

Αμέσως μετά την πρωτογενή μηχανική βλάβη, τα ολιγοδενδροκύτταρα εκτίθενται σε ένα ιδιαίτερα τοξικό μικροπεριβάλλον, το οποίο χαρακτηρίζεται από όλους τους παράγοντες που προαναφέραμε (ισχαιμία, νευροτοξικότητα από υπερδιέγερση, οξειδωτικό στρες και έντονη φλεγμονώδη δραστηριότητα). Τα ολιγοδενδροκύτταρα είναι ιδιαίτερα ευάλωτα σε αυτές τις συνθήκες, με αποτέλεσμα εκτεταμένη απόπτωση και νέκρωση τους στις ημέρες που ακολουθούν τον τραυματισμό. Η απώλεια των ολιγοδενδροκυττάρων οδηγεί σε απογύμνωση των αξόνων από τη μυελίνη με συνέπεια τη μείωση ή την διακοπή της ταχύτητας αγωγής.

Παράλληλα, οι ίδιοι οι άξονες υφίστανται προοδευτική εκφύλιση. Η μηχανική διάταση και διάτμηση προκαλούν άμεση διακοπή της αξονικής συνέχειας σε ορισμένες ίνες, αλλά η μεγαλύτερη έκταση της αξονικής απώλειας προκύπτει δευτερογενώς μέσω της Βαλλεριανής εκφύλισης. Στο τμήμα του άξονα που βρίσκεται μακριά από το σημείο της βλάβης, η διακοπή της αξονικής μεταφοράς οδηγεί σε αποδόμηση του κυτταροσκελετού, κατακερματισμό της μυελίνης και διήθηση μακροφάγων που απομακρύνουν τα υπολείμματα. Αυτή η διαδικασία επεκτείνεται τόσο κεντρικά όσο και περιφερικότερα του επιπέδου της κάκωσης, επηρεάζοντας μεγάλα τμήματα της λευκής ουσίας και διακόπτοντας την επικοινωνία μεταξύ εγκεφάλου και νωτιαίου μυελού.

Η απομυελίνωση και η αξονική εκφύλιση δεν είναι ομοιόμορφες, αλλά εξαρτώνται από τον τύπο των ινών, τη θέση τους στη λευκή ουσία και τη σοβαρότητα της αρχικής βλάβης. Μελέτες σε ζωικά μοντέλα έχουν δείξει ότι σημαντικός αριθμός αξόνων παραμένει δομικά ακεραίοι αλλά λειτουργικά «σιωπηλός» λόγω απομυελίνωσης ή μερικής βλάβης, γεγονός που έχει ιδιαίτερη σημασία για τη λειτουργική αποκατάσταση, καθώς αυτά τα

«σιωπηλά» κυκλώματα μπορούν δυνητικά να επανενεργοποιηθούν μέσω νευροπλαστικών παρεμβάσεων αποκατάστασης (Totou MO et al, 2005).

2.2.6 Σχηματισμός γλοιακής ουλής

Ο σχηματισμός γλοιακής ουλής αποτελεί το τελικό στάδιο της δευτερογενούς βλάβης μετά από την ΚΝΜ. Μετά τον αρχικό τραυματισμό, τα αστροκύτταρα, η μικρογλοία, τα μακροφάγα και τα πρόδρομα κύτταρα της νευρογλοίας ενεργοποιούνται ως απάντηση στις κυτταροκίνες, τις χημειοκίνες, το μηχανικό στρες και τις μεταβολές της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Τα αστροκύτταρα υφίστανται υπερπλασία και υπερτροφία, αυξάνουν την έκφραση GFAP (glial fibrillary acidic protein) και αναδιοργανώνονται γύρω από το κέντρο της βλάβης, σχηματίζοντας ένα πυκνό, τρισδιάστατο δίκτυο κυτταρικών προσεκβολών που περιβάλλει την περιοχή της νέκρωσης.

Σε μοριακό επίπεδο, η γλοιακή ουλή χαρακτηρίζεται από έντονη εναπόθεση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, ιδιαίτερα χονδροϊτινο-θεικών πρωτεογλυκανών (CSPGs). Τα μόρια αυτά, μαζί με ανασταλτικές πρωτεΐνες της μυελίνης (Nogo-A, MAG, OMgp), δημιουργούν ένα ιδιαίτερα δυσμενές χημικό μικροπεριβάλλον για την αξονική αναγέννηση. Οι CSPGs αλληλεπιδρούν με υποδοχείς στην επιφάνεια των αξόνων, ενεργοποιώντας ενδοκυττάριας οδούς που οδηγούν σε αναστολή της ανάπτυξης των νευραξόνων και υποστροφή των αυξητικών κώνων. Έτσι, ενώ η γλοιακή ουλή σταθεροποιεί το ιστικό περιβάλλον και περιορίζει την εξάπλωση της φλεγμονής, ταυτόχρονα λειτουργεί ως φυσικός και χημικός φραγμός στην αναγέννηση.

Στη χρόνια φάση, η γλοιακή ουλή σταθεροποιείται και συνυπάρχει με μια κυστική κοιλότητα στο κέντρο της βλάβης, η οποία περιβάλλεται από πυκνό γλοιακό ιστό. Η δομή αυτή αναδιοργανώνει ριζικά την αρχιτεκτονική του νωτιαίου μυελού, διακόπτοντας οριστικά τις διαμήκεις οδούς και περιορίζοντας τις δυνατότητες αυτόματης αξονικής αναγέννησης (Bradbury EJ et al, 2019).

2.3 Χρονική εξέλιξη της βλάβης

Η τραυματική ΚΝΜ δεν είναι ένα στιγμιαίο γεγονός αλλά μια παρατεταμένη, δυναμική παθοφυσιολογική διεργασία που εξελίσσεται σε διακριτές αλλά αλληλοεπικαλυπτόμενες φάσεις: **οξεία, υποξεία και χρόνια**. Κάποιες ταξινομήσεις διακρίνουν δύο χρονικές περιόδους στην οξεία φάση (< 2 ώρες και από 2 έως 48 ώρες) και 2 περιόδους στην υποξεία φάση (2-13 ημέρες και 14 ημέρες έως 6 μήνες) (Freyermuth-

Trujillo, X. et al, 2022). Κάθε φάση χαρακτηρίζεται από διαφορετικά κυτταρικά και βιοχημικά φαινόμενα, τα οποία όχι μόνο διαμορφώνουν την τελική έκταση της βλάβης, αλλά καθορίζουν και τα είδη θεραπευτικής παρέμβασης που μπορεί να έχουν ουσιαστικό αντίκτυπο.

Στην **οξεία φάση** (λεπτά έως ~48 ώρες), κυριαρχούν τα άμεσα επακόλουθα της πρωτογενούς μηχανικής βλάβης: ενδομυελική αιμορραγία, αγγειακή ρήξη, ισχαιμία, κυτταρικό οίδημα και ταχεία νέκρωση κυττάρων, ιδιαίτερα στη φαιά ουσία. Η διαταραχή του αιματο-νωτιαίου φραγμού επιτρέπει την κινητοποίηση ουδετερόφιλων και την είσοδο τοξικών παραγόντων στο παρέγχυμα, ενώ παράλληλα ενεργοποιούνται οι πρώτοι μηχανισμοί νευροτοξικότητας από υπερδιέγερση και οξειδωτικού stress.

Η **υποξεία φάση** (ημέρες έως εβδομάδες) χαρακτηρίζεται από την πλήρη εγκατάσταση της δευτερογενούς βλάβης. Η φλεγμονώδης απόκριση βρίσκεται στο μέγιστο, με έντονη ενεργοποίηση μικρογλοίας και διήθηση μακροφάγων, τα οποία παράγουν κυτταροκίνες, χημειοκίνες, ROS και RNS. Σε αυτό το στάδιο παρατηρείται εκτεταμένη απόπτωση νευρώνων και ολιγοδενδροκυττάρων, προοδευτική απομυελίνωση και έναρξη της Βαλλεριανής εκφύλισης στις ανιούσες και κατιούσες οδούς. Παράλληλα, τα αστροκύτταρα ενεργοποιούνται και αρχίζουν να αναδιοργανώνονται γύρω από την περιοχή της βλάβης, σηματοδοτώντας την έναρξη του σχηματισμού γλοιακής ουλής.

ΣΥΝΟΨΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΚΗΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΒΛΑΒΗ – ΧΡΟΝΟΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΚΝΜ				
≤ 2 ώρες	2-48 ώρες	2-13 ημέρες	2-6 εβδομάδες	≥ 6 μήνες
<u>Υπεροξεία φάση</u>	<u>Οξεία φάση</u>	<u>Υποξεία φάση</u>	<u>Ενδιάμεση φάση</u>	<u>Χρόνια φάση</u>
Ρήξη νευραξόνων	Παραγωγή ROS	Διήθηση από μακροφάγα	Σταθεροποίηση της βλάβης	Βαλλεριανή εκφύλιση
Νέκρωση νευρώνων και γλοίας	Νευροτοξικότητα από γλουταμικό	Έναρξη ουλοποίησης από αστροκύτταρα	Ωρίμανση της ουλής από αστροκύτταρα	Σχηματισμός κεντρικής κοιλότητας και γλοιακής ουλής
Απόπτωση ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων	Διήθηση από ουδετερόφιλα	Απομάκρυνση κυτταρικών υπολειμμάτων	Αναγεννητικές εκβλαστήσεις νευραξόνων	Νέκρωση νευρώνων και νευρογλοιακών κυττάρων
Απώλεια του BSCB	Αιμορραγία - Οίδημα	Αποκατάσταση BSCB		Απομάκρυνση υπολειμμάτων μυελίνης κλπ από μακροφάγα
Συγκέντρωση φλεγμονωδών κυτοκινών	Πρώιμη απομυελίνωση	Ανάπτυξη νευραξόνων		
Οίδημα	Οίδημα νευραξόνων	Υποχώρηση οιδήματος		

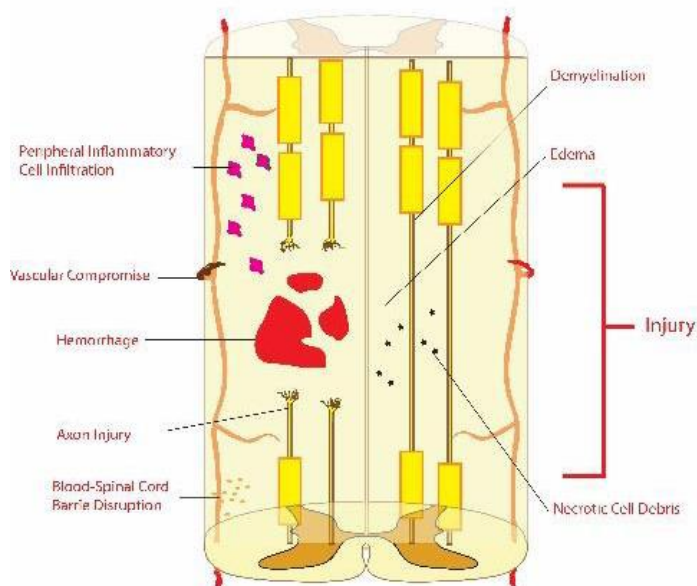
Ενεργοποίηση μικρογλοίας	Νέκρωση νευρώνων και γλοίας	Μετανάστευση μακροφάγων στην περιοχή της βλάβης		
	Φαγοκυττάρωση	Μεγιστοποίηση φαγοκυττάρωσης		

Με τροποποίηση από Freyermuth-Trujillo X. et al.

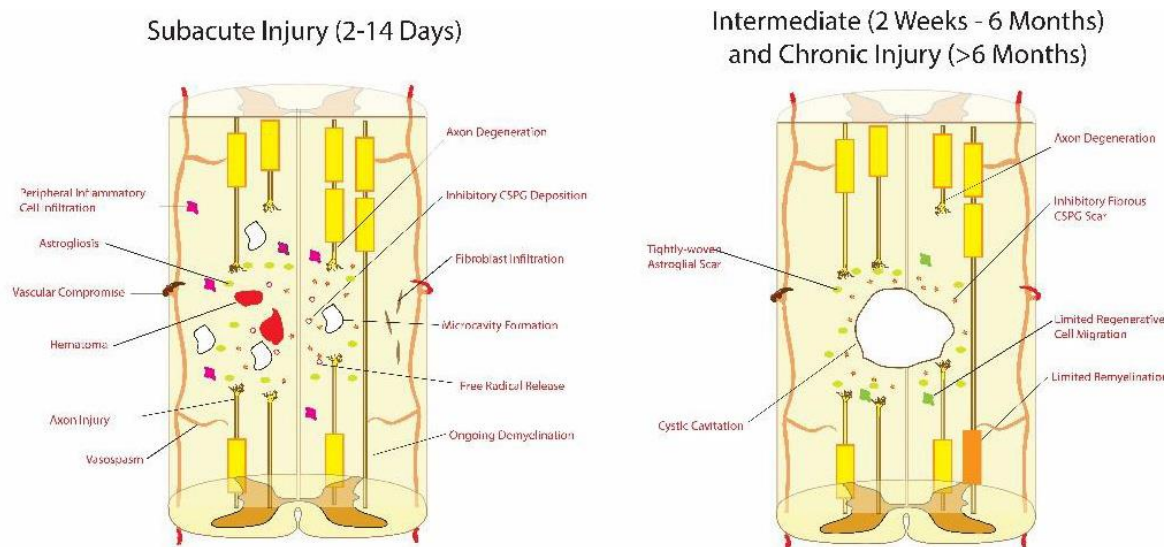
Στην **χρόνια φάση** (εβδομάδες έως χρόνια), η βλάβη σταθεροποιείται μορφολογικά, αλλά παραμένει δυναμική λειτουργικά. Η γλοιακή ουλή έχει πλέον σχηματιστεί πλήρως και περιβάλλει μια κυστική κοιλότητα στο κέντρο της βλάβης. Η λευκή ουσία παρουσιάζει εκτεταμένη απώλεια αξόνων και χρόνια απομυελίνωση, ενώ η φλεγμονή, αν και μειωμένη σε ένταση, παραμένει ενεργή σε χαμηλό βαθμό, συμβάλλοντας σε συνεχιζόμενη εκφύλιση. Παράλληλα, ο νωτιαίος μυελός και τα υπερκείμενα κέντρα υφίστανται αναδιοργάνωση των νευρωνικών κυκλωμάτων, με φαινόμενα νευροπλαστικότητας που μπορεί να είναι είτε προσαρμοστικά (π.χ. ανάληψη λειτουργιών από εναπομείναντα κυκλώματα) είτε δυσπροσαρμοστικά (π.χ. ανάπτυξη σπαστικότητας ή νευροπαθητικού πόνου) (Ahuja, C., Wilson, J. et al, 2017).

Ακολουθεί μία σχηματική αναπαράσταση :

Acute Injury (0-48 Hours)



**Παθοφυσιολογική εξέλιξη της τραυματικής βλάβης του νωτιαίου μυελού- Οξεία φάση.
Τροποποίηση από Ahuja CS et al.**



Παθοφυσιολογική εξέλιξη της τραυματικής βλάβης του νωτιαίου μυελού- Υποξεία και χρόνια φάση. Τροποποίηση από Ahuja CS et al.

2.4 Παθοφυσιολογικές συνέπειες στη φαιά και λευκή ουσία

Η φαιά ουσία, πλούσια σε νευρωνικά σώματα, συνάψεις και τριχοειδικό δίκτυο, είναι ιδιαίτερα ευάλωτη στην ισχαιμία και την νευροτοξικότητα από υπερδιέγερση. Η καταστροφή και η θρόμβωση των μικρών αγγείων οδηγούν σε ταχεία νέκρωση των νευρώνων, με αποτέλεσμα την απώλεια τοπικών νευρωνικών δικτύων, συμπεριλαμβανομένων των ενδιάμεσων νευρώνων που ρυθμίζουν τα αντανακλαστικά τόξα. Η καταστροφή αυτών των δικτύων συμβάλλει στην αρχική χαλαρή παράλυση και στην απώλεια τοπικών αντανακλαστικών, ενώ στη συνέχεια, καθώς αναδιοργανώνονται τα υπολειπόμενα κυκλώματα, μπορεί να εμφανιστεί σπαστικότητα και υπερτονία των αντανακλαστικών.

Η λευκή ουσία, που αποτελείται κυρίως από νευράξονες ανιουσών και κατιουσών οδών, υφίσταται κυρίως τις συνέπειες της δευτεροπαθούς βλάβης. Αρχικά, η μηχανική διάταση και διάτμηση προκαλούν άμεση διακοπή της αξονικής συνέχειας σε ορισμένες ίνες, αλλά η κύρια έκταση της βλάβης προκύπτει από την Βαλλεριανή εκφύλιση και την απομυελίνωση τις επόμενες ημέρες και εβδομάδες. Η απώλεια ολιγοδενδροκυττάρων, σε συνδυασμό με την νευροτοξικότητα από υπερδιέγερση και το οξειδωτικό στρες, οδηγεί σε εκτεταμένη απογύμνωση των αξόνων από τη μυελίνη, με συνέπεια τη μείωση της ταχύτητας αγωγής ή την διακοπή της αγωγιμότητας και την αυξημένη ευαλωτότητα των αξόνων σε περαιτέρω εκφύλιση. Η Βαλλεριανή εκφύλιση επεκτείνεται τόσο περιφερικά όσο και

κεντρικότερα του επιπέδου της κάκωσης, διακόπτοντας την διασύνδεση μεταξύ εγκεφάλου και νωτιαίου μυελού.

Η βλάβη της φαιάς ουσίας οδηγεί σε απώλεια τοπικών νευρωνικών δικτύων και αντανακλαστικών (π.χ. των κινητικών νευρώνων πρόσθιων κεράτων, των ενδιάμεσων νευρώνων του αυτόνομου συστήματος), ενώ η βλάβη της λευκής ουσίας επιφέρει απώλεια της εκούσιας κινητικότητας, της αισθητικότητας αλλά και των κεντρικών ρυθμιστικών επιδράσεων στον τόνο και τα αντανακλαστικά. Επιπλέον, η εκτεταμένη βλάβη της λευκής ουσίας σχετίζεται με την εμφάνιση νευροπαθητικού πόνου, καθώς η αποδιοργάνωση των αισθητικών οδών και η αναδιοργάνωση των κεντρικών κυκλωμάτων οδηγούν σε παθολογική νευρωνική διεγερσιμότητα (Li J, Kang W. et al, 2024).

2.5 Λειτουργικές συνέπειες και διαταραχή κυκλωμάτων

Η απότομη διακοπή της επικοινωνίας μεταξύ εγκεφάλου και νωτιαίων δικτύων, έχει ως αποτέλεσμα ένα σύνολο λειτουργικών συνεπειών που υπερβαίνουν την απλή «απώλεια αγωγιμότητας». Στην οξεία φάση, η διακοπή των κατιουσών κινητικών οδών και η βλάβη των τοπικών νευρωνικών δικτύων της φαιάς ουσίας οδηγούν σε κατάσταση νωτιαίου shock, με χαλαρή παράλυση κάτω από το επίπεδο της βλάβης και κατάργηση των τοπικών (segmental) αντανακλαστικών.

Καθώς το νωτιαίο shock υποχωρεί σε διάστημα ημερών έως εβδομάδων, τα εναπομείναντα νευρωνικά δίκτυα υφίστανται έντονη νευροπλαστική αναδιοργάνωση. Η επανεμφάνιση των τοπικών αντανακλαστικών συνοδεύεται από προοδευτική αύξηση του μυϊκού τόνου και ανάπτυξη σπαστικότητας, η οποία αντανακλά μια νέα, δυσπροσαρμοστική ισορροπία μεταξύ διεγερτικών και ανασταλτικών επιδράσεων στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού και επηρεάζει πάνω από το 70% των πασχόντων από KNM. Η απώλεια των κατιουσών ανασταλτικών οδών, η εμφάνιση μακράς διάρκειας αυτοενισχυόμενων ρευμάτων (persistent inward currents–PICs) στους κινητικούς νευρώνες και η αναδιοργάνωση των πολυσυναπτικών αντανακλαστικών τόξων οδηγούν σε υπερδραστηριότητα των αντανακλαστικών και υπερτονία, με σημαντικές λειτουργικές επιπτώσεις στην κίνηση, τη στάση και τη βάδιση (Gong H, Zhang ZY et al, 2025).

Παράλληλα, η διαταραχή των αισθητικών οδών και η αναδιοργάνωση των κεντρικών νευρικών δικτύων συμβάλλουν στην εμφάνιση νευροπαθητικού πόνου, ο οποίος αποτελεί μία από τις πιο επίμονες και επιβαρυντικές λειτουργικές συνέπειες της κάκωσης. Η αποδιοργάνωση των αισθητικών ερεθισμάτων, η υπερευαισθητοποίηση στα οπίσθια

κέρατα, η ενεργοποίηση μικρογλοίας και αστροκυττάρων και οι μεταβολές σε θαλαμικά και φλοιϊκά δίκτυα οδηγούν σε παθολογικά αυξημένη διεγερσιμότητα και αλλοιωμένη επεξεργασία του πόνου. Νευρο-απεικονιστικές μελέτες σε ασθενείς με KNM έχουν δείξει δομικές και λειτουργικές μεταβολές σε περιοχές όπως ο σωματοαισθητικός φλοιός, ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου και ο θάλαμος, οι οποίες συσχετίζονται με την παρουσία χρόνιου πόνου και υποδηλώνουν ότι η διαταραχή των νευρικών δικτύων εκτείνεται πολύ πέρα από το επίπεδο της νωτιαίας βλάβης (Osinski T. et al, 2020).

Παρά την εκτεταμένη βλάβη, ένα σημαντικό ποσοστό νευρωνικών δικτύων πάνω και κάτω από το επίπεδο της κάκωσης παραμένει ανατομικά ακέραιο, αλλά λειτουργικά διαφοροποιημένο. Πειραματικές και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα εναπομείναντα δίκτυα μπορούν να υποστούν τόσο αυτόματη (spontaneous) όσο και στοχευμένη (therapy-driven) αναδιοργάνωση, επιτρέποντας την ανάδυση νέων παρακαμπτηρίων οδών και την μερική αποκατάσταση λειτουργιών. Η αναδιοργάνωση αυτή αφορά τόσο νωτιαία ενδιάμεσα δίκτυα όσο και κατιόντες φλοιο-νωτιαίους άξονες, οι οποίοι μπορούν να αναλάβουν ρόλο «οδών ανάκαμψης» όταν ενισχυθούν κατάλληλα με αποκατάσταση και νευροτροποποίηση (Anderson, M.A. et al, 2022).

Η λειτουργική έκβαση μετά από KNM επομένως δεν καθορίζεται μόνο από την έκταση της ανατομικής βλάβης, αλλά και από τον τρόπο με τον οποίο τα εναπομείναντα νευρωνικά δίκτυα αναδιοργανώνονται. Προσαρμοστική νευροπλαστικότητα μπορεί να υποστηρίξει την βελτίωση κινητικών και αισθητικών λειτουργιών, ενώ δυσπροσαρμοστική αναδιοργάνωση μπορεί να οδηγήσει σε σπαστικότητα, νευροπαθητικό πόνο και δυσλειτουργία των αυτόνομων συστημάτων. Η κατανόηση αυτών των μηχανισμών διαταραχής και αναδιοργάνωσης των κυκλωμάτων αποτελεί θεμέλιο για τον σχεδιασμό θεραπευτικών στρατηγικών που δεν στοχεύουν μόνο στην προστασία του ιστού, αλλά και στη αξιοποίηση της νευροπλαστικότητας προς όφελος του πάσχοντος (Punjani N et al, 2023).

3. ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ

3.1 Ανάγκη για μοντελοποίηση στη νευροεπιστήμη

Η παθοφυσιολογική εξέλιξη μετά από ΚΝΜ αποτελεί ένα εξαιρετικά πολύπλοκο σύστημα, στο οποίο συμμετέχουν νευρώνες, νευρογλοιακά κύτταρα, ανοσολογικοί πληθυσμοί, κυτταροκίνες και παράγοντες του μικροπεριβάλλοντος, σε διαφορετικά χρονικά πλαίσια. Η μοντελοποίηση αποτελεί μια απλοποιημένη αναπαράσταση αυτής της πολύπλοκης πραγματικότητας, ένα εργαλείο για να την προσεγγίσουμε, να την ελέγξουμε και να την προβλέψουμε.

Ένα θεωρητικό μοντέλο δεν επιδιώκει να αναπαραστήσει την βιολογική πραγματικότητα με απόλυτη ακρίβεια· αντίθετα, στοχεύει να προσεγγίσει με συστηματικό τρόπο τις βασικές διεργασίες που καθορίζουν την εξέλιξη της βλάβης. Μέσω της επιλογής βασικών μεταβλητών —όπως τα επίπεδα κυτταροκινών, ο βαθμός ενεργοποίησης μικρογλοίας, ο ρυθμός κυτταρικού θανάτου ή η έκταση της απομυελίνωσης— τα μοντέλα ελέγχουν τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των επιμέρους μηχανισμών των μεταβλητών, συνήθως σε συνάρτηση με τον χρόνο. Με αυτόν τον τρόπο, η μοντελοποίηση καθίσταται εργαλείο κατανόησης της απρόβλεπτης συμπεριφοράς ενός συστήματος, όπως η ισορροπία μεταξύ καταστροφικής και προστατευτικής φλεγμονής ή η εμφάνιση δυσπροσαρμοστικής νευροπλαστικότητας.

Επιπλέον, ένα θεωρητικό μοντέλο επιτρέπει τη διερεύνηση υποθετικών σεναρίων παρέμβασης, τα οποία δεν είναι εύκολο ή ηθικά αποδεκτό να εξεταστούν πειραματικά. Για παράδειγμα, η προσομοίωση της αναστολής συγκεκριμένων κυτταροκινών, η τροποποίηση της ενεργοποίησης της μικρογλοίας ή η ενίσχυση της επαναμυελίνωσης μπορεί να αποκαλύψει τα βέλτιστα χρονικά περιθώρια θεραπευτικής αποτελεσματικότητας.

Τέλος, το θεωρητικό μοντέλο μπορεί να λειτουργήσει ως γέφυρα ανάμεσα στη βασική και την κλινική έρευνα. Αντλεί στοιχεία από τα πειραματικά δεδομένα θέλοντας να τα μετατρέψει σε προβλέψιμα μοτίβα, επιτρέποντας έτσι την ανάπτυξη στοχευμένων θεραπευτικών στρατηγικών και την καλύτερη κατανόηση της ετερογένειας των κλινικών αποτελεσμάτων. Σε ένα πεδίο όπου η παθοφυσιολογία έχει πολύπλοκη χρονική εξέλιξη, από δευτερόλεπτα έως μήνες, η μοντελοποίηση προσφέρει ένα ενιαίο πλαίσιο που συνδέει τα διαφορετικά επίπεδα οργάνωσης μέσα σε μια συνεκτική θεωρητική δομή (Craig, A. et al, 2017).

3.2 Μοντέλα φλεγμονής

Η φλεγμονώδης απόκριση μετά από KNM έχει αποτελέσει αντικείμενο εκτεταμένης θεωρητικής και υπολογιστικής μοντελοποίησης. Η φλεγμονή περιλαμβάνει ένα σύστημα αλληλεπιδρώντων κυτταρικών πληθυσμών και κυτταροκινών, με εκτεταμένη χρονική εξέλιξη. Τα μοντέλα φλεγμονής στοχεύουν να αποτυπώσουν αυτή τη δυναμική, να περιγράψουν τις ισορροπίες μεταξύ φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών καταστάσεων και να προβλέψουν τα χρονικά παράθυρα στα οποία οι θεραπευτικές παρεμβάσεις μπορούν να μεταβάλουν την πορεία της βλάβης.

- Μοντέλα χρονικής ενεργοποίησης μικρογλοίας και μακροφάγων

Η μικρογλοία αποτελεί τον ταχύτερα ανταποκρινόμενο κυτταρικό πληθυσμό μετά από SCI, ενεργοποιούμενη μέσα σε λεπτά έως ώρες. Τα μοντέλα χρονικής ενεργοποίησης περιγράφουν την αρχική υπερ-ενεργοποίηση της μικρογλοίας, η οποία συνοδεύεται από απελευθέρωση φλεγμονωδών παραγόντων (IL-1 β , TNF- α , IL-6), και την επακόλουθη μετατόπιση προς πιο αντιφλεγμονώδεις πληθυσμούς (μακροφάγα τύπου-M2) σε μεταγενέστερα στάδια. Η μοντελοποίηση χρησιμοποιεί κάποιες φορές συστήματα διαφορικών εξισώσεων για να περιγράψει την αύξηση, κορύφωση και σταδιακή υποχώρηση της μικρογλοιακής ενεργοποίησης, καθώς και την αλληλεπίδρασή της με τα διηθούμενα μακροφάγα. Τα μοντέλα αυτά δείχνουν ότι η παρατεταμένη παραμονή της μικρογλοίας σε M1-φαινότυπο αποτελεί βασικό παράγοντα επέκτασης της δευτερογενούς βλάβης (David S, Kroner A. 2011)

- Μοντέλα κυτταροκινών (IL-1 β , TNF- α , IL-10)

Οι κυτταροκίνες αποτελούν κεντρικούς ρυθμιστές της φλεγμονής και για τον λόγο αυτό έχουν ενσωματωθεί σε θεωρητικά μοντέλα. Η IL-1 β και ο TNF- α εμφανίζουν χαρακτηριστικές διφασικές καμπύλες, με πρώιμη απότομη αύξηση και δεύτερη, πιο παρατεταμένη φάση που σχετίζεται με τη χρόνια φλεγμονή και την απομυελίνωση. Αντίθετα, η IL-10 —μια αντιφλεγμονώδης κυτταροκίνη— εμφανίζει καθυστερημένη αύξηση, η οποία θεωρείται ανεπαρκής για να αντισταθμίσει την φλεγμονώδη δραστηριότητα. Τα μοντέλα κυτταροκινών περιγράφουν τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών μορίων, επιχειρώντας την πρόβλεψη της συνολικής «φλεγμονώδους ισορροπίας» του συστήματος (Alizadeh A et al, 2019)

- Μοντέλα αλληλεπίδρασης μικρογλοίας–αστροκυττάρων

Τα μοντέλα αλληλεπίδρασης μικρογλοίας–αστροκυττάρων περιγράφουν πώς η μικρογλοιακή απελευθέρωση IL-1 β και TNF- α ενεργοποιεί τα αστροκύτταρα, τα οποία με τη σειρά τους παράγουν μόρια όπως το S100 β και το GFAP, ενισχύοντας τη φλεγμονή και συμβάλλοντας στον σχηματισμό της γλοιακής ουλής. Η θεωρητική μοντελοποίηση αυτών των αλληλεπιδράσεων δείχνει ότι η συνεργιστική δράση μικρογλοίας και αστροκυττάρων είναι καθοριστική για την επέκταση της βλάβης και την παρεμπόδιση της αναγέννησης (Sofroniew MV, 2014).

- Μοντέλα περιγραφής φαινοτύπων M1 $\rightarrow$ M2 και ισορροπίας της φλεγμονής

Η μετατόπιση του πληθυσμού των μακροφάγων από τον φλεγμονώδη (M1) προς τον αντιφλεγμονώδη (M2) φαινότυπο αποτελεί κρίσιμο σημείο της παθοφυσιολογικής εξέλιξης. Τα μοντέλα περιγράφουν τη δυναμική ισορροπία μεταξύ των δύο φαινοτύπων, λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως η παρουσία IL-4, IL-10 και TGF- β . Η θεωρητική προσέγγιση δείχνει ότι η καθυστερημένη ή ανεπαρκής μετατόπιση προς M2 φαινότυπο οδηγεί σε παρατεταμένη φλεγμονή, αυξημένο κυτταρικό θάνατο και μειωμένη επαναμυελίνωση. Τα μοντέλα αυτά έχουν ιδιαίτερη σημασία για την ανάπτυξη θεραπειών που στοχεύουν στη ρυθμιστική αναπροσαρμογή της φλεγμονής (Francos-Quijorna I. et al, 2016).

Ο παρακάτω πίνακας συνοψίζει την δοκιμή διαφόρων θεραπευτικών παραγόντων έναντι συγκεκριμένων μονοπατιών φλεγμονής.

ΣΤΟΧΟΣ	ΣΚΕΥΑΣΜΑ	ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ	ΧΡΟΝΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ
Αναστολή M1 μικρογλοίας	Μινοκυκλίνη	Αναστολή ενεργοποίησης μικρογλοίας, μείωση IL-1 β , TNF- α	Πρώτες 24–72 ώρες (οξεία φάση)
Αναστολή TLR4	TAK-242 (Resatorvid)	Αναστολή TLR4 $\rightarrow$ μείωση NF- κ B	0–48 ώρες
Αναστολή NF- κ B	Curcumin / BAY-11-7082	Αναστολή NF- κ B $\rightarrow$ μείωση M1 κυτοκινών	Οξεία–υποξεία φάση
Αναστολή CSF1R	PLX5622	Μείωση μικρογλοιακού πληθυσμού	Αμέσως μετά τον τραυματισμό
Αναστολή NLRP3	MCC950	Αναστολή πρωτεϊνικών συμπλόκων φλεγμονής	0–72 ώρες
Αναστολή οξειδωτικού στρες	Edaravone	Μείωση ROS $\rightarrow$ έμμεση αναστολή M1	Πρώτες 24 ώρες
Επαγωγή M2 μικρογλοίας	IL-4 / IL-13	Επαγωγή M2 φαινοτύπου	Υποξεία φάση (ημέρες 3–14)
Αναστολή TNF- α	Etanercept / Infliximab	Αναστολή TNF- α $\rightarrow$ μείωση M1	0–7 ημέρες
Αναστολή IL-1 β	Anakinra	Αναστολή IL-1R	Οξεία φάση
Αναστολή COX-2	Celecoxib	Μείωση PGE2 $\rightarrow$ μείωση φλεγμονής	0–7 ημέρες
Αναστολή πολλαπλασιασμού μικρογλοίας	Fluorocitrate	Αναστολή μεταβολισμού μικρογλοίας	Οξεία φάση

Αναστολή μακροφάγων M1	Λιποσώματα Clodronate	Εξάλειψη μακροφάγων	0–48 ώρες
Επαγωγή M2 μακροφάγων	IL-10	Αντιφλεγμονώδης δράση	Ημέρες 3–14
Αναστολή CCR2+ μονοκυττάρων	RS504393	Μείωση εισροής μακροφάγων	0–72 ώρες
Νευροπροστασία & μείωση μικρογλοίας	Melatonin	Αντιοξειδωτικό, αναστολή NF-κΒ	Οξεία–υποξεία φάση
Αναστολή JAK/STAT	Ruxolitinib	Μείωση φλεγμονώδους σηματοδότησης	Οξεία φάση

3.3 Μοντέλα κυτταρικού θανάτου και απομυελίνωσης

Η παθολογολογική εξέλιξη μετά από τραυματική βλάβη του νωτιαίου μυελού (NM) περιλαμβάνει ένα φάσμα μηχανισμών κυτταρικού θανάτου και εκτεταμένης απομυελίνωσης, οι οποίοι μεταβάλλονται ανάλογα με τη χρονιότητα της βλάβης. Τα μοντέλα που έχουν αναπτυχθεί επιχειρούν να περιγράψουν τόσο τις οξείες διεργασίες νέκρωσης και απόπτωσης όσο και τις χρόνιες μεταβολές που οδηγούν σε απώλεια ολιγοδενδροκυττάρων και διαταραχή της αγωγιμότητας των νευραξόνων.

- Μοντέλα κυτταρικού θανάτου μετά από τραυματική βλάβη NM

Στην οξεία φάση, ο κυτταρικός θάνατος χαρακτηρίζεται κυρίως από νέκρωση, η οποία προκαλείται από τον άμεσο μηχανικό τραυματισμό και τη διακοπή της αιματικής ροής. Η νέκρωση οδηγεί σε ταχεία απώλεια νευρώνων και γλοιακών κυττάρων, απελευθέρωση κυτταρικού περιεχομένου και ενεργοποίηση φλεγμονωδών μηχανισμών. Παράλληλα, η απόπτωση ενεργοποιείται ως δευτερογενής διεργασία, επηρεάζοντας ιδιαίτερα τα ολιγοδενδροκύτταρα και τα πρόδρομα γλοιακά κύτταρα NG2, τα οποία είναι εξαιρετικά ευαίσθητα σε μεταβολές του μικροπεριβάλλοντος, όπως η γλουταμινική νευροτοξικότητα και η δράση κυτταροκινών. Η μακροχρόνια επιβίωση των NG2+ κυττάρων και η παρατεταμένη διαφοροποίησή τους σε ολιγοδενδροκύτταρα για μήνες μετά τον τραυματισμό υποδεικνύει ότι η απόπτωση δεν είναι ένα στιγμιαίο γεγονός αλλά μια παρατεταμένη διαδικασία που επηρεάζει την αναγεννητική δυναμική του ιστού (Anwar MA et al, 2016).

- Μοντέλα απομυελίνωσης και απώλειας ολιγοδενδροκυττάρων

Η απομυελίνωση αποτελεί κεντρικό παθολογικό χαρακτηριστικό της βλάβης του NM και συνδέεται άμεσα με την απώλεια ολιγοδενδροκυττάρων. Τα μοντέλα απομυελίνωσης περιγράφουν δύο βασικούς άξονες: (α) την οξεία απομυελίνωση, που οφείλεται σε άμεση καταστροφή της μυελίνης από μηχανική βλάβη και φλεγμονώδη κύτταρα, και (β) τη χρόνια απομυελίνωση, η οποία σχετίζεται με επίμονη μικρογλοιακή

ενεργοποίηση, διαταραχή τροφικών παραγόντων και συνεχιζόμενη απώλεια ολιγοδενδροκυττάρων.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η απομυελίνωση μπορεί να παραμένει ενεργή για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά τον τραυματισμό, ενώ η λειτουργική σημασία της επαναμυελίνωσης παραμένει αντικείμενο συζήτησης. Η παρατεταμένη δραστηριότητα των OPCs (προγονικά κύτταρα των ολιγοδενδροκυττάρων) και η ικανότητά τους να διαφοροποιούνται σε νέα μυελινοποιητικά κύτταρα υποδηλώνουν ότι η απομυελίνωση και η επαναμυελίνωση αποτελούν δυναμικές και αλληλοεξαρτώμενες διεργασίες που εξελίσσονται σε βάθος μηνών ή και ετών (Pukos N. et al, 2019).

- Θεωρητικά μοντέλα αλληλεπίδρασης κυτταρικού θανάτου και απομυελίνωσης

Σύγχρονα θεωρητικά μοντέλα επιχειρούν να περιγράψουν την αλληλεπίδραση μεταξύ κυτταρικού θανάτου και απομυελίνωσης ως ένα πολυπαραγοντικό δίκτυο, στο οποίο συμμετέχουν νευρώνες, ολιγοδενδροκύτταρα, μικρογλοία και αστροκύτταρα. Η ενεργοποίηση της μικρογλοίας και των μακροφάγων οδηγεί σε παραγωγή κυτταροκινών και ελευθέρων ριζών, οι οποίες ενισχύουν την απόπτωση των ολιγοδενδροκυττάρων και επιτείνουν την απομυελίνωση. Παράλληλα, η απώλεια μυελίνης επιδεινώνει την αγωγιμότητα των νευραξόνων, αυξάνοντας την ευαλωτότητά τους σε εκφυλισμό. Τα μοντέλα αυτά υπογραμμίζουν ότι η απομυελίνωση δεν αποτελεί απλώς συνέπεια του κυτταρικού θανάτου, αλλά και παράγοντα που τον ενισχύει, δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο εκφυλιστικών διεργασιών.

Πρόσφατες ανασκοπήσεις υπογραμμίζουν ότι η κατανόηση των μοριακών μηχανισμών που διέπουν την απομυελίνωση και την επαναμυελίνωση είναι βασικής σημασίας για την ανάπτυξη θεραπευτικών παρεμβάσεων, όπως κυτταρικές θεραπείες, τροποποίηση της μικρογλοιακής ενεργοποίησης και ενίσχυση της διαφοροποίησης των OPCs (Kaniuk J.K. et al, 2025).

3.4 Μοντέλα σχηματισμού γλοιακής ουλής

Ο σχηματισμός της γλοιακής ουλής αποτελεί μια από τις πιο χαρακτηριστικές και μελετημένες διεργασίες μετά από τραυματική βλάβη του νωτιαίου μυελού. Η ουλή είναι ένα δυναμικό σύμπλεγμα κυττάρων και μορίων, το οποίο εξελίσσεται χρονικά και λειτουργεί τόσο προστατευτικά όσο και ανασταλτικά για την αναγέννηση. Σύμφωνα με πρόσφατες ανασκοπήσεις, η γλοιακή ουλή σχηματίζεται από αλληλεπιδράσεις μεταξύ

αστροκυττάρων, μικρογλοίας, ινοβλαστών και ανοσοκυττάρων, δημιουργώντας ένα μικροπεριβάλλον που περιορίζει την εξάπλωση της βλάβης αλλά ταυτόχρονα εμποδίζει την αξονική αναγέννηση (Zhang C. Shi J., 2026).

Η εξωκυττάρια θεμέλια ουσία (ECM) υφίσταται σημαντική αναδιαμόρφωση μετά τον τραυματισμό, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός ιδιαίτερα πυκνού και χημικά τροποποιημένου περιβάλλοντος. Στα πρώιμα στάδια, η ECM εμπλουτίζεται με μόρια που σχετίζονται με την επούλωση, όπως λαμινίνη και φιμπρονεκτίνη, τα οποία αρχικά υποστηρίζουν την επιδιόρθωση. Ωστόσο, καθώς εξελίσσεται η φλεγμονώδης αντίδραση, η ECM μετατρέπεται σε ένα ανασταλτικό υπόστρωμα, λόγω της υπερέκφρασης πρωτεογλυκανών και άλλων μορίων που περιορίζουν την πλαστικότητα των κυττάρων και την ανάπτυξη των αξόνων.

Η βιβλιογραφία δείχνει ότι η ECM δεν αποτελεί απλώς ένα παθητικό υπόστρωμα, αλλά ένα ενεργό ρυθμιστικό σύστημα, το οποίο ανταποκρίνεται στη φλεγμονή και επηρεάζει την έκβαση της αναγέννησης. Η δραματική αύξηση των ανασταλτικών μορίων της ECM κατά τη φάση της φλεγμονής δημιουργεί ένα «παράθυρο ευκαιρίας» για θεραπευτικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στη μοριακή τροποποίηση της ουλής (Fitch MT, Silver J. , 2008).

Τα ανασταλτικά μόρια της γλοιακής ουλής αποτελούν έναν από τους βασικότερους λόγους αποτυχίας της αξονικής αναγέννησης. Μεταξύ αυτών, οι χονδροϊνικές πρωτεογλυκάνες (CSPGs) είναι οι πιο μελετημένες, καθώς εκφράζονται σε υψηλά επίπεδα από τα αντιδραστικά αστροκύτταρα και δημιουργούν ένα χημικό φραγμό που εμποδίζει την ανάπτυξη των νευραξόνων. Οι CSPGs αλληλεπιδρούν με υποδοχείς στην επιφάνεια των νευρώνων, ενεργοποιώντας ενδοκυττάριας οδούς που οδηγούν σε αναστολή της κυτταρικής κινητικότητας και της ανάπτυξης των αξονικών κώνων.

Επιπλέον, η γλοιακή ουλή περιέχει μόρια όπως η tenascin-C, σεμαφορίνες και ephrin-B2, τα οποία ενισχύουν το ανασταλτικό περιβάλλον. Η παρουσία αυτών των μορίων, σε συνδυασμό με τη συνεχιζόμενη φλεγμονή, δημιουργεί ένα μικροπεριβάλλον που όχι μόνο εμποδίζει την αναγέννηση, αλλά και σταθεροποιεί τη χρόνια φάση της βλάβης. Σύμφωνα με κλασικές και σύγχρονες μελέτες, η τροποποίηση των ανασταλτικών μορίων της ECM αποτελεί μια από τις πιο υποσχόμενες στρατηγικές για την ενίσχυση της νευρικής αναγέννησης μετά από τραυματισμό του ΚΝΣ (Fitch MT, Silver J. , 2008).

3.5 Μοντέλα νευρικής αναγέννησης

Η νευρική αναγέννηση μετά από κάκωση νωτιαίου μυελού παραμένει περιορισμένη, αλλά δεν είναι ανύπαρκτη. Τα θεωρητικά μοντέλα επιχειρούν να περιγράψουν πώς η ικανότητα αναγέννησης μεταβάλλεται στον χρόνο και πώς το μικροπεριβάλλον — φλεγμονή, γλοιακή ουλή, ανασταλτικά μόρια και νευροτροφικοί παράγοντες— καθορίζει την τελική έκβαση.

Η πιθανότητα αξονικής αναγέννησης δεν είναι σταθερή αλλά ακολουθεί μια χαρακτηριστική χρονική καμπύλη. Στην οξεία φάση (ώρες–ημέρες), η έντονη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και τα ανασταλτικά μόρια (CSPGs, Nogo-A, MAG) καθιστούν το περιβάλλον εξαιρετικά δυσμενές. Στην υποξεία φάση (εβδομάδες), η σταθεροποίηση του ιστού και η ενεργοποίηση ενδογενών αναγεννητικών λειτουργιών δημιουργούν ένα περιορισμένο “παράθυρο ευκαιρίας”, όπου η πιθανότητα αναγέννησης αυξάνεται. Στη χρόνια φάση (μήνες), η παγίωση της γλοιακής ουλής και η χρόνια φλεγμονή μειώνουν ξανά την αναγεννητική ικανότητα (Bradbury EJ, Burnside ER, 2019).

Τα μοντέλα διάχυσης νευροτροφικών παραγόντων (BDNF, NT-3, GDNF και άλλων) περιγράφουν πώς η χωρική και χρονική κατανομή τους δημιουργεί χημικές κλίσεις (gradients) που καθοδηγούν την αξονική εκβλάστηση. Η αποτελεσματικότητα των νευροτροφικών παραγόντων εξαρτάται από τη γεωμετρία της κλίσης: υπερβολικά διάχυτη κατανομή χάνει την καθοδηγητική της δράση, ενώ υπερβολικά τοπική δεν επηρεάζει επαρκή αριθμό ινών. Τα μοντέλα αυτά χρησιμοποιούνται για να προβλέψουν πώς η τοπική ή παρατεταμένη χορήγηση νευροτροφικών παραγόντων μπορεί να ενισχύσει την αναγέννηση (Muheremu A. et al, 2021).

Τα συνδυαστικά μοντέλα αναγέννησης συναρτούν την πιθανότητα αναγέννησης με τη διάχυση νευροτροφικών παραγόντων και με παραμέτρους όπως η γλοιακή ουλή, τα ανασταλτικά μόρια και η πλαστικότητα των κυκλωμάτων. Σε αυτά τα μοντέλα, η αναγέννηση προκύπτει από την ισορροπία προαγωγικών (νευροτροφικοί παράγοντες, ενδογενείς αναγεννητικοί μηχανισμοί) και ανασταλτικών δυνάμεων (CSPGs, Nogo-A, χρόνια φλεγμονή) (Anderson MA et al, 2018).

3.6 Μοντέλα θεραπευτικών παρεμβάσεων

Η μοντελοποίηση των θεραπευτικών παρεμβάσεων μετά από κάκωση νωτιαίου μυελού επιχειρεί να αποτυπώσει πώς διαφορετικές στρατηγικές —κυτταρικές θεραπείες, βιοϋλικά, φαρμακολογικοί αναστολείς και συνδυαστικές προσεγγίσεις— επηρεάζουν τη δευτερογενή βλάβη, τη φλεγμονή, την απομυελίνωση και την αναγέννηση.

- Κυτταρικές θεραπείες

Τα μοντέλα κυτταρικών θεραπειών περιγράφουν πώς μεταμοσχευμένα κύτταρα —όπως νευρικά βλαστοκύτταρα, πρόδρομα κύτταρα των ολιγοδενδροκυττάρων (OPCs), Schwanncells ή μεσεγχυματικά κύτταρα— μπορούν να επηρεάσουν το μικροπεριβάλλον της βλάβης. Θεωρητικά, αυτά τα κύτταρα δρουν μέσω πολλαπλών μηχανισμών: έκκριση νευροτροφικών παραγόντων, ανοσορρύθμιση, υποστήριξη επαναμυελίνωσης και δημιουργία νέων κυτταρικών «γεφυρών». Τα μοντέλα εξετάζουν πώς η επιβίωση, η μετανάστευση και η διαφοροποίηση των κυττάρων μεταβάλλονται στον χρόνο και πώς αλληλεπιδρούν με τη γλοιακή ουλή και τη φλεγμονή (Montoto-Meijide R. et al, 2023).

- Βιοϋλικά

Τα βιοϋλικά —υδρογέλες, ικρίωματα, νανοϊνες— χρησιμοποιούνται για να σταθεροποιήσουν το τραυματισμένο περιβάλλον, να καθοδηγήσουν αναγεννώμενους αξόνες και να μεταφέρουν φάρμακα ή κύτταρα. Τα μοντέλα περιγράφουν πώς η μηχανική ακαμψία, η πορώδης δομή και η βιοαποικοδόμηση των υλικών επηρεάζουν την κυτταρική συμπεριφορά και τη διάχυση νευροτροφικών παραγόντων. Επιπλέον, μοντέλα διάχυσης χρησιμοποιούνται για να προβλέψουν πώς τα βιοϋλικά μπορούν να δημιουργήσουν σταθερά χημικά πρηνή (gradients) που να καθοδηγούν την αναγέννηση (Assinck P. et al, 2017).

- Φαρμακολογικές παρεμβάσεις

Τα μοντέλα φαρμακολογικών παρεμβάσεων επικεντρώνονται σε αναστολείς ανασταλτικών μορίων (π.χ. anti-Nogo-A, chondroitinaseABC), αντιφλεγμονώδεις παράγοντες και ρυθμιστές ενδογενών αναγεννητικών οδών (π.χ. mTOR ενεργοποιητές, STAT3 ενισχυτές). Η φαρμακευτική προσέγγιση εξετάζει πώς η χορήγηση αυτών των παραγόντων μεταβάλλει τη δυναμική της φλεγμονής, μειώνει τα CSPGs, ενισχύει την αξονική εκβλάστηση και επηρεάζει την επαναμυελίνωση (Bradbury EJ, Burnside ER, 2019).

- Συνδυαστικές θεραπείες

Τα μοντέλα συνδυαστικών θεραπειών επιχειρούν να αποτυπώσουν την αλληλεπίδραση πολλαπλών παρεμβάσεων —π.χ. συνδυασμός κυτταρικής θεραπείας με βιοϋλικά και χορήγηση νευροτροφικών παραγόντων ή φαρμακολογικών αναστολέων μαζί με ηλεκτρική νευροτροποποίηση. Η λογική αυτών των μοντέλων βασίζεται στην ιδέα ότι καμία μεμονωμένη θεραπεία δεν μπορεί να αντιμετωπίσει την πολυπλοκότητα της

δευτερογενούς βλάβης. Έτσι, τα θεωρητικά πλαίσια εξετάζουν πώς οι παρεμβάσεις μπορούν να λειτουργήσουν συνεργικά, μειώνοντας ταυτόχρονα τη φλεγμονή, ενισχύοντας την αναγέννηση και υποστηρίζοντας την αναδιοργάνωση των κυκλωμάτων ((Anderson MA et al, 2018).

4. ΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΟΥ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΠΡΟΦΙΛ

4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το 1993 σε ένα editorial του περιοδικού *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, ο νευρολόγος Camillo R. Gomez διατύπωσε την έκφραση «Time is Brain» (Gomez CR, 1993), θέλοντας να υπογραμμίσει την ανάγκη για επείγουσα θρομβόλυση στην αντιμετώπιση του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ισχαιμικής αιτιολογίας (το 85% των ΑΕΕ – Fonte G. et al, 2024).

Η άποψη αυτή έγινε αξίωμα της επείγουσας νευρολογικής αντιμετώπισης των ΑΕΕ και οδήγησε σε πολλές κλινικές αλλαγές : Δημιουργία μονάδων αντιμετώπισης ΑΕΕ (Stroke Units) με 24ωρη κάλυψη, πρωτόκολλα door-to-needle με στόχο όσο το δυνατόν περισσότεροι πάσχοντες να λαμβάνουν θρομβόλυση σε χρονικό διάστημα μικρότερο της μίας ώρας, ειδοποίηση του νοσοκομείου για προετοιμασία προτού φτάσει ο ασθενής (Adeoye O et al, 2019 - Powers WJ et al, 2018). Στόχος ήταν (και είναι) η διάσωση των νευρώνων στην περιφερική ζώνη βλάβης του ισχαιμικού ΑΕΕ όπου η αιματική ροή είναι μειωμένη αλλά όχι μηδενική και συνεπώς η βελτίωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας.

Το αξίωμα «Time is Brain» μεταφέρθηκε και στις κακώσεις του νωτιαίου μυελού με την διατύπωση «Time is Spine» (Fehlings MG et al, 2020), δημοσιεύοντας αποτελέσματα όπου σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που υπεβλήθησαν σε πρώιμη χειρουργική επέμβαση (19,8%), εμφάνισε βελτίωση ≥ 2 βαθμών στην κλίμακα AIS στους 6 μήνες σε σύγκριση με εκείνους που χειρουργήθηκαν αργότερα (8,8%). Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάστηκαν και από άλλες δημοσιεύσεις (Weidner N, Scheel-Sailer A et al, 2024 - Badhiwala JH, Wilson JR et al, 2021), με αποτέλεσμα ο οργανισμός AO Spine – Praxis να εκδόσει *ισχυρή σύσταση* για χειρουργική αποσυμπίεση εντός 24 ωρών από τον τραυματισμό, όπου αυτό είναι ιατρικά εφικτό. Το 2017 η αντίστοιχη σύσταση ήταν *ασθενής*. Ωστόσο ενώ το «Time is Spine» είναι έννοια κλινικά χρήσιμη για την οξεία διαχείριση της KNM, αδυνατεί να αποτυπώσει την βιολογική πολυπλοκότητα που ακολουθεί τις επόμενες εβδομάδες και μήνες. Δύο ασθενείς με την ίδια χρονική απόσταση από την οξεία βλάβη μπορεί να βρίσκονται σε εντελώς διαφορετική παθολογολογική κατάσταση.

Το προτεινόμενο μοντέλο του Βιολογικού Προφίλ επιδιώκει να προσεγγίσει την ετερογένεια των χρονίως πασχόντων από KNM κατατάσσοντάς τους σε κατηγορίες (προφίλ) βάσει των τιμών τεσσάρων (4) μετρήσιμων βιολογικών τους παραμέτρων και

αναφέροντας τις θεραπευτικές επιλογές σε κάθε κατηγορία. Για λόγους απλοποίησης των αποτελεσμάτων οι τιμές των παραμέτρων ομαδοποιούνται σε Υψηλές και Χαμηλές.

Οι μετρήσιμες παράμετροι τις οποίες θα αναλύσουμε εκτενέστερα στο επόμενο κεφάλαιο είναι :

1. **Η ενεργότητα της φλεγμονής** (Φλεγμονώδες Φορτίο – Inflammatory Burden (IB))
2. **Ο δείκτης της αξονικής βλάβης** (Axonal Injury Index – AII)
3. **Η ωριμότητα της γλοιακής ουλής** (Scar Maturation Index – SMI)
4. **Το αποθεματικό νευροπλαστικότητας** (Neuroplasticity Reserve – NPR)

4.2 ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥΣ

1. Ενεργότητα φλεγμονής (Inflammatory Burden - IB)

Εκφράζει την ένταση της φλεγμονώδους δραστηριότητας. Για την αξιολόγησή της μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τις εξής μεθόδους:

α) Εκτίμηση του Hyperintensity Extent σε T2 ακολουθίες MRI : Οι ιστοί με αυξημένη περιεκτικότητα σε ελεύθερο νερό λόγω οιδήματος εμφανίζονται λευκότεροι (hyperintensity). Η ποσοτικοποίηση του αποτελέσματος μπορεί να γίνει με το Brain and Spinal Injury Center (BASIC) σκορ που παίρνει τιμές από 0 ως 4 ανάλογα με την βαρύτητα της βλάβης. Basic σκορ 0 και 1 χαρακτηρίζονται χαμηλά, σκορ 2 και 3 χαρακτηρίζονται υψηλά. Διευκρινίζουμε ότι το Basic σκορ 0 δηλώνει απουσία βλάβης ενώ το σκορ 4 δηλώνει ενδομυελική αιμορραγία.

β) Απεικόνιση σταθμισμένης διάχυσης (DWI) σε MRI: Η DWI είναι μία εξειδικευμένη, μη επεμβατική τεχνική μαγνητικής τομογραφίας που καταγράφει την τυχαία μικροσκοπική κίνηση των μορίων του νερού (κίνηση Brown) εντός των ιστών. Σε υγιείς ιστούς με μεγάλους εξωκυττάριους χώρους (π.χ. εγκεφαλονωτιαίο υγρό), τα μόρια νερού κινούνται ελεύθερα (αυξημένη διάχυση). Σε περίπτωση οιδήματος, όγκων, φλεγμονής κλπ η κίνηση του νερού παρεμποδίζεται (περιορισμένη διάχυση). Η DWI παράγει χάρτες του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης (ADC - Apparent Diffusion Coefficient), όπου οι περιοχές με περιορισμένη διάχυση φαίνονται σκούρες.

Η παρουσία περιορισμένης διάχυσης (σήμα DWI υψηλό, ADC χαμηλό) δίνει υψηλή τιμή στο φλεγμονώδες φορτίο (IB), ενώ η απουσία της δίνει χαμηλή τιμή.

γ) Μέτρηση IL-6 σε ορό ή ENY: Μπορεί να χρησιμοποιηθεί δευτερευόντως για διάφορους λόγους : α) η μέτρηση της στο ENY έχει μεγαλύτερη ακρίβεια αλλά γίνεται με επεμβατικό τρόπο και δεν μπορεί να επαναλαμβάνεται β) η μέτρηση στον ορό γίνεται ως ρουτίνα σε πολλά νοσοκομεία αλλά η αύξηση των τιμών σε KNM δεν παρατηρείται πάντοτε και είναι χρονικά εξαρτώμενη (Sterner RC, Sterner RM, 2023) γ) Υπάρχει ανώτερο φυσιολογικό όριο (<7 pg/mL) για περιπτώσεις λοιμώξεων αλλά δεν υπάρχει κάποιο κατώφλι αποκοπής για διάκριση σε «υψηλή» και «χαμηλή» τιμή στην περίπτωση της KNM. Κάπως αυθαίρετα θα μπορούσαμε να θέσουμε ως «υψηλές» τις τιμές πάνω από 3X το ανώτερο φυσιολογικό όριο που προαναφέραμε.

Η μέτρηση άλλων κυτοκινών (π.χ. TNF-α, IL-1β) παρουσιάζει ακόμα μικρότερη αξιοπιστία. Άλλες απλούστερες εξετάσεις (π.χ. CRP, TKE) δεν έχουν ειδικότητα και δεν έχουν αξιολογηθεί στην KNM.

2. Δείκτης αξονικής βλάβης (Axonal Injury Index – AII)

Είναι ένας σύνθετος δείκτης που ορίζεται στα πλαίσια του μοντέλου μας και εκφράζει δύο διαφορετικές αλλά συναφείς πληροφορίες : α) το αν η αξονική απώλεια συνεχίζεται ενεργά κατά την στιγμή της αξιολόγησης και β) το πόσοι νευράξονες παραμένουν λειτουργικοί.

Για την αξιολόγησή του μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε:

α) Την συμβατική MRI για υπολογισμό του μήκους της βλάβης σε οβελιαίες τομές T2 (Intra-medullary Lesion Length – IMLL). Ο IMLL είναι καλά μελετημένο μέτρο και έχει ισχυρή προγνωστική αξία. Βλάβες μικρότερες από ένα σπονδυλικό τμήμα (περίπου 15mm), θεωρούνται περιορισμένης βαρύτητας και έχουν καλή πρόγνωση. Κάθε αύξηση στο μήκος της βλάβης κατά 1mm μειώνει τις πιθανότητες για μελλοντική βελτίωση του σκορ AIS κατά 4% (Aarabi B., Sansur CA et al, 2017). Σε βλάβες μεγαλύτερες των 30-40 mm, η βαρύτητα θεωρείται σημαντική και η πρόγνωση δυσμενής.

β) Βελτίωση της ακρίβειας των δεδομένων της MRI με την τεχνική STIR (Short Tau Inversion Recovery) η οποία καταστέλει το σήμα του λίπους και αναδεικνύει καλύτερα το οίδημα.

γ) Έλεγχο της ατροφίας του NM σε MRI. Αξιολογείται σε απλές εγκάρσιες τομές T1 και T2 ακολουθιών. Μετράται η διατομή ή ο όγκος του NM σε περιοχές μακριά από την βλάβη. Η ατροφία υποδηλώνει απώλεια νευραξόνων λόγω Βαλεριανής εκφύλισης ή οπισθόδρομης εκφύλισης (axonal dieback).

δ) Η μέτρηση των νευροϊνιδίων ελαφράς αλυσού (Neurofilament Light Chain - NfL)
στον ορό ή το εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι η πιό εδραιωμένη ορολογική εξέταση για την εκτίμηση της βλάβης των νευραξόνων. Γίνεται με την υψηλής ευαισθησίας μέθοδο SiMoA (Single Molecule Array) και απαιτεί εξειδικευμένο εργαστήριο προς το παρόν, αλλά πιθανόν στο μέλλον να γίνει εξέταση ρουτίνας.

Η ανεύρεση υψηλών επιπέδων NfL και προοδευτικής ατροφίας σε διαδοχικές MRI δείχνει υψηλή τιμή του δείκτη AII. Φυσιολογικό NfL και σταθερή ατροφία σε διαδοχικές MRI σημαίνουν χαμηλό AII.

3. Η ωριμότητα της γλοιακής ουλής (Scar Maturation Index – SMI)

Η γλοιακή ουλή αποτελείται από διάφορους τύπους κυττάρων: αστροκύτταρα, ινοβλάστες, νευρικά προγονικά κύτταρα (NSPC), μικρογλοία, μακροφάγα και ανοσοκύτταρα. Ο σχηματισμός της προκαλείται από έναν συνδυασμό κυτταρικών σημάτων προς την γύρω περιοχή μετά από τραυματισμό και εξελίσσεται για μήνες μετά την KNM (Clifford T. 2023). Αυτή η κυτταρική ετερογένεια σημαίνει ότι κανένας μεμονωμένος δείκτης δεν μπορεί να αποτυπώσει πλήρως την ωριμότητά της. Επομένως ο SMI θα εκτιμηθεί με έναν συνδυασμό μεθόδων όπως :

α) Μέτρηση όγκου και χαρακτηριστικών της κυστικής κοιλότητας σε T1 ακολουθίες της MRI. Η απουσία σχηματισμού κοιλότητας υποδηλώνει ότι η ουλή δεν έχει ωριμάσει. Όσο μεγαλύτερη είναι η κοιλότητα, τόσο ωριμότερη η ουλή. Στο μοντέλο μας μπορούμε να αποδώσουμε «χαμηλή» τιμή στο SMI αν δεν σχηματίζεται κοιλότητα στην MRI και «υψηλή» αν σχηματίζεται.

β) Συγκριση αποτελεσμάτων διαδοχικών MRI. Παρακολουθούμε την εξέλιξη με MRI στην εισαγωγή, στις 6 εβδομάδες και στους 6 μήνες. Η σταθεροποίηση της έκτασης της βλάβης και ο σχηματισμός κοιλότητας δηλώνει υψηλό SMI. Η αύξηση της έκτασης της βλάβης υποδηλώνει ενεργό διεργασία (χαμηλό SMI), ενώ η σταθεροποίηση της έκτασης χωρίς κοιλότητα δείχνει μια ενδιάμεση κατάσταση προς παρακολούθηση.

Η έκταση της βλάβης (Intramedullary Lesion Length – IMLL) προσδιορίζεται όπως προαναφέραμε σε οβελιαίες τομές T2 ακολουθιών της MRI.

γ) Μέτρηση GFAP (Ινώδης όξινη γλοιακή πρωτεΐνη) στον ορό. Το 2018 ο FDA ενέκρινε την χρήση της GFAP ως εξαιρετικά αξιόπιστου βιοδείκτη αίματος για την αξιολόγηση ήπιων τραυματικών εγκεφαλικών κακώσεων (διάσειση)(Bazarian JJ et al, 2018). Η GFAP είναι η κύρια δομική πρωτεΐνη των αστροκυττάρων και απελευθερώνεται

στην κυκλοφορία όταν τα αστροκύτταρα ενεργοποιούνται ή καταστρέφονται. Μετά από οξεία βλάβη του νωτιαίου μυελού οι τιμές GFAP τόσο στο ΕΝΥ όσο και στο αίμα είναι πολύ υψηλές κατά τις πρώτες 24-36 ώρες. Μετά το διάστημα αυτό οι τιμές μειώνονται προοδευτικά, παραμένοντας σε αυξημένα επίπεδα μετά 2 εβδομάδες. Στην χρόνια φάση (πάνω από 6 μήνες) τα επίπεδα GFAP αναμένονται χαμηλά. Η ανεύρεση υψηλών τιμών υποδηλώνει δευτερογενή επιδείνωση και –ενδεχομένως– ανάγκη παρέμβασης.

4. Το αποθεματικό νευροπλαστικότητας (Neuroplasticity Reserve – NPR)

Η προσπάθεια ποσοτικοποίησης του NPR, δηλαδή της ικανότητας του νευρικού συστήματος να αναδιοργανώνει τις συνάψεις του και να δημιουργεί νέα δίκτυα, αποτελεί πρόκληση. Θα αξιοποιήσουμε μεθόδους κυρίως ηλεκτροφυσιολογικές και απεικονιστικές.

α) Κινητικά και σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά (MEP και SSEP).

Τα προκλητά δυναμικά (Evoked Potentials – EPs), είναι νευροφυσιολογικές εξετάσεις που καταγράφουν το πως ανταποκρίνεται το νευρικό σύστημα σε εξωτερικά ερεθίσματα. Στην περίπτωση της KNM, χρησιμοποιούνται για να ελεγχθεί το αν τα μηνύματα φτάνουν στον εγκέφαλο από τα άκρα (και αντίστροφα). Διακρίνουμε τα Σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά (SSEP) που ελέγχουν την ακεραιότητα της αισθητικής οδού που μεταδίδει την αφή και την ιδιοδεκτικότητα και τα Κινητικά προκλητά δυναμικά (MEP) που αξιολογούν την κινητική οδό που μεταφέρει τις εντολές κίνησης από τον εγκέφαλο προς τους μύες.

Μετρώνται 2 βασικά μεγέθη: (α) ο χρόνος απόκρισης (Latency) δηλαδή ο χρόνος που χρειάζεται το σήμα για να διανύσει τη διαδρομή και (β) το μέγεθος του σήματος (Amplitude) δηλαδή το ύψος των κυμάτων.

Τα MEPs παράγονται με Διακρανιακή Μαγνητική Διέγερση (TMS) ή ηλεκτρική διέγερση και καταγράφονται ηλεκτρομυογραφικά στους μύς των άκρων. Η παρουσία MEPs — έστω και με αυξημένη latency ή μειωμένο πλάτος — αποδεικνύει ότι υπάρχουν λειτουργικά ακεραιές νευρωνικές συνδέσεις κατά μήκος της κινητικής οδού και επομένως υπάρχει NPR. Τα SSEPs αξιολογούν την ανιούσα αισθητική οδό — από τους υποδοχείς των άκρων προς τον αισθητικό φλοιό. Συνδυαστικά με τα MEPs παρέχουν μια ολοκληρωμένη εικόνα της λειτουργικής ακεραιότητας του νωτιαίου μυελού και στις δύο κατευθύνσεις.

Η απουσία MEP και SSEP δείχνει χαμηλό NPR. Οποιοσδήποτε άλλος συνδυασμός δείχνει επαρκές NPR αν και τις καλύτερες προοπτικές έχει η παρουσία και των δύο.

β) Λειτουργική μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (fMRI) για εκτίμηση της φλοιικής αναδιοργάνωσης. Ως γνωστόν η fMRI μετρά αιμοδυναμική απόκριση. Κατά την ενεργοποίηση νευρώνων αυξάνεται τοπικά η ροή οξυγονωμένου αίματος. Αυτή η αλλαγή στην σχέση οξυ/δεοξυαιμοσφαιρίνης δίνει διαφορετικό **BOLD** (Blood Oxygen Level Dependent) **σήμα** στην μαγνητική και ανιχνεύει ποιά περιοχή του εγκεφάλου έχει ενεργοποιηθεί.

Στην περίπτωση μας η fMRI γίνεται κατά την εκτέλεση ή την νοερή προσπάθεια εκτέλεσης κίνησης (σε περίπτωση παράλυσης). Εάν ο κινητικός φλοιός ενεργοποιείται, αυτό υποδηλώνει ότι το νευρωνικό δίκτυο πάνω από την βλάβη είναι λειτουργικό και επομένως υφίσταται NPR.

Μία άλλη μεταβολή που θέλουμε να δούμε στην fMRI είναι η εμφάνιση *φλοιικής αναδιοργάνωσης*. Σε ένα φυσιολογικό άτομο η κίνηση του δεξιού χεριού ενεργοποιεί συγκεκριμένη περιοχή του αριστερού κινητικού φλοιού (**M1**). Μετά από βλάβη του NM παρατηρούνται χαρακτηριστικές αλλαγές όπως επέκταση της ενεργοποιούμενης περιοχής («επιστράτευση» γειτονικών περιοχών για να υποστηρίξουν την προσπάθεια), μετατόπιση της ενεργοποίησης σε παρακείμενες περιοχές του φλοιού (cortical remapping), ενεργοποίηση και του ομόπλευρου φλοιού (διμερής ενεργοποίηση). Σε περίπτωση που διαπιστώσουμε φλοιική αναδιοργάνωση θεωρούμε ότι υπάρχει NPR.

Περιορισμοί της μεθόδου είναι ότι χρειάζεται την συνεργασία του εξεταζόμενου, απαιτεί εξειδικευμένο πρωτόκολλο και μηχανήμα, και ότι το σήμα BOLD έχει χρονική ανάλυση περίπου 2 δευτερολέπτων και δεν συλλαμβάνει τις γρήγορες νευρωνικές μεταβολές.

4.3 ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΠΡΟΦΙΛ

Στον σχεδιασμό του μοντέλου επιλέξαμε τέσσερις (4) παραμέτρους με δύο (2) επιλογές τιμών. Ο αριθμός των προφίλ που προκύπτουν είναι 2^4 (16) αλλά κάποιοι από αυτούς αποκλείονται λόγω βιολογικής ασυμβατότητας. Οι 4 παράμετροι δεν είναι ανεξάρτητες μεταξύ τους — έχουν βιολογικές αλληλεξαρτήσεις (π.χ. αν υπάρχει έντονη φλεγμονή, η αξονική βλάβη δεν μπορεί να είναι χαμηλή ή ώριμη ουλή και έντονη φλεγμονή δεν συνυπάρχουν συνήθως).

Μπορούμε επομένως να αποκλείσουμε κάποια προφίλ με βάση ορισμένους κανόνες:

Κανόνας Α : $IB = Y$ και $AII = X$ (Βιολογικά ασύμβατο στην κλινική πράξη. Τα υψηλά επίπεδα κυτοκινών [IL-6, TNF- α , IL-1 β] ασκούν άμεση βλαπτική επίδραση στους αυξητικούς κώνους των νευραξόνων προκαλώντας ενεργό αξονική εκφύλιση [Zeng W and Zeng F, 2025]).

Κανόνας Β : $IB = Y$ και $SMI = Y$ (Η φλεγμονή και η ώριμη γλοιακή ουλή αντιστοιχούν σε διαφορετικά χρονικά στάδια της μετατραυματικής παθοφυσιολογίας [Wanner IB et al, 2013]. Επομένως, η συνύπαρξη υψηλού φλεγμονώδους φορτίου ($IB=Y$) με ώριμη γλοιακή ουλή ($SMI=Y$) είναι παθοφυσιολογικά εξαιρετικά απίθανη)

Κανόνας Γ : $AII = Y$, $SMI = Y$, $NPR = Y$ (Οι πρωτεογλυκάνες της θεικής χονδροϊτίνης στην ώριμη γλοιακή ουλή αναστέλλουν ενεργά τη συναπτική πλαστικότητα και τον σχηματισμό νέων συνάψεων, περιορίζοντας τη νευροπλαστικότητα [Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S, 2015]. Ο συνδυασμός ώριμης ουλής, υψηλού NPR και ενεργού αξονικής βλάβης ταυτόχρονα, δεν είναι εύλογος από πλευράς παθοφυσιολογίας).

Κανόνας Δ : $IB = Y$ και $NPR = Y$ (Η υψηλή φλεγμονή καταστέλλει την νευροπλαστικότητα μέσω δύο μηχανισμών: αναστέλλοντας την Long Term Potentiation (LTP – ο κυτταρικός μηχανισμός της πλαστικότητας) και ελαττώνοντας την έκφραση του BDNF (ο κύριος νευροτροφικός παράγοντας του NPR) [Rizzo FR et al, 2018]. Στην κλινική πράξη η μέτρηση προκλητών δυναμικών κατά την οξεία φάση της κάκωσης, θεωρείται αναξιόπιστη λόγω νωτιαίου σοκ. Αναμένεται να πάρουμε τιμές χαμηλότερες από τις πραγματικές και όχι υψηλές).

Ο Πίνακας των 16 πιθανών συνδυασμών

#	IB	AII	SMI	NPR	Κανόνες	Αποτέλεσμα
1	Y	Y	Y	Y	B + Γ + Δ	απορρίπτεται
2	Y	Y	Y	X	B	απορρίπτεται
3	Y	Y	X	Y	Δ	απορρίπτεται
4	Y	Y	X	X	—	✓
5	Y	X	Y	Y	A + B + Δ	απορρίπτεται
6	Y	X	Y	X	A + B	απορρίπτεται
7	Y	X	X	Y	A + Δ	απορρίπτεται
8	Y	X	X	X	A	απορρίπτεται

#	IB	AII	SMI	NPR	Κανόνες	Αποτέλεσμα
9	X	Y	Y	Y	Γ	απορρίπτεται
10	X	Y	Y	X	—	✓
11	X	Y	X	Y	—	✓
12	X	Y	X	X	—	✓
13	X	X	Y	Y	---	✓
14	X	X	Y	X	—	✓
15	X	X	X	Y	—	✓
16	X	X	X	X	—	✓

Τελικά καταλήγουμε σε οκτώ (8) βιολογικά αποδεκτά προφίλ :

Προφίλ 4 (Οξεία τοξική δράση): IB=Y / AII=Y / SMI=X / NPR=X.

Ο βιολογικός στόχος εδώ είναι ο περιορισμός της δευτερογενούς βλάβης και η νευροπροστασία. Καμία αναγεννητική παρέμβαση δεν έχει θέση. Ισχύουν οι πρακτικές της διαχείρισης της οξείας φάσης (χειρουργική αποσυμπίεση, αιμοδυναμική σταθεροποίηση, αντιμετώπιση του οιδήματος). Η αξία της κορτιζόνης στην περίπτωση αυτή έχει αμφισβητηθεί, ενώ άλλοι φαρμακευτικοί παράγοντες βρίσκονται σε φάσεις κλινικών ή προκλινικών δοκιμών.

Προφίλ 10 (Επιδείνωση σε χρόνιο έδαφος): IB=X / AII=Y / SMI=Y / NPR=X

Αυτός το προφίλ αντιστοιχεί σε ασθενή που επιδεινώνεται ενώ θεωρητικά βρίσκεται σε «σταθερή χρόνια φάση». Τα αίτια μπορεί να είναι η εμφάνιση δευτερογενούς οπισθόδρομης αξονικής εκφύλισης (axonal dieback), ο σχηματισμός ουλοποιητικών συμφύσεων μεταξύ σκληράς μήνιγγας και νωτιαίου μυελού ή η ανάπτυξη συριγγομυελίας. Η θεραπευτική παρέμβαση είναι σταθεροποιητική, π.χ. χειρουργική αντιμετώπιση της συριγγομυελίας ή φαρμακευτική αναστολή της αξονικής εκφύλισης (αναστολείς Rho σε φάση κλινικής αξιολόγησης).

Προφίλ 11 (Επιδεκτικότητα αναγέννησης): IB=X / AII=Y / SMI=X / NPR=Y

Εδώ η φλεγμονή έχει υποχωρήσει, η αξονική βλάβη είναι ενεργός και επομένως τα νευρωνικά δίκτυα είναι σε φάση αναδιοργάνωσης, η ουλή δεν έχει ωριμάσει και το αναγεννητικό δυναμικό βρίσκεται στα υψηλότερα επίπεδα. Βιολογικός στόχος είναι η αξιοποίηση του αναγεννητικού δυναμικού πριν οι ευνοϊκές συνθήκες του

μικροπεριβάλλοντος της βλάβης μεταβληθούν. Η θεραπευτική παρέμβαση είναι η εντατική αποκατάσταση. Η χορήγηση βλαστοκυττάρων βρίσκεται σε κλινικές δοκιμές φάσης 1 και 2, έχοντας δείξει ασφαλές προφίλ αλλά αβέβαιη αποτελεσματικότητα. Η προσπάθεια υποστήριξης της αξονικής αναγέννησης με χορήγηση παραγόντων όπως οι BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) και NT-3 (Neurotrophin-3) βρίσκεται σε προκλινικό στάδιο (δοκιμές σε ζωικά μοντέλα).

Προφίλ 12 (Λειτουργική αδράνεια): IB=X / AII=Y / SMI=X / NPR=X

Μοιάζει με το Π11 αλλά εδώ το NPR είναι χαμηλό, επομένως το νευρωνικό δίκτυο δεν έχει την ικανότητα να ανταποκριθεί. Στόχος είναι η ενεργοποίηση του NPR με την τεχνική του επισκληρίδιου ηλεκτρικού ερεθισμού (EES) σε συνδυασμό με την εντατική αποκατάσταση. Οποιαδήποτε άλλη πειραματική προσπάθεια (π.χ. χορήγηση βλαστοκυττάρων), θα αποτύχει αν δεν υπάρχει λειτουργικό NPR.

Προφίλ 13 (Ατελής βλάβη με NPR): IB=X / AII=X / SMI=Y / NPR=Y

Εδώ το βιολογικό προφίλ — απουσία φλεγμονής, απουσία ενεργού αξονικής καταστροφής, ώριμη γλοιακή ουλή, διατηρημένο αποθεματικό νευροπλαστικότητας — περιγράφει έναν ασθενή που έχει φτάσει σε φάση σταθεροποίησης χωρίς να εμφανίζει πλήρη απώλεια των νευρικών οδών. Αντιστοιχεί κλινικά στις κατηγορίες B,C,D κατά AIS. Το NPR είναι υψηλό, επομένως το νευρωνικό δίκτυο έχει δυνατότητες αναδιοργάνωσης και ανταπόκρισης, αλλά και το SMI είναι υψηλό εκφράζοντας το ότι η ώριμη γλοιακή ουλή λειτουργεί ως δομικός φραγμός που περιορίζει την πλήρη αξιοποίηση αυτών των δυνατοτήτων. Ο συνδυασμός εντατικής αποκατάστασης με EES αξιοποιεί το υπάρχον NPR και δίνει καλά αποτελέσματα (Shengyuan Yu, 2024).

Προφίλ 14 (Αναστρέψιμος φραγμός): IB=X / AII=X / SMI=Y / NPR=X

Σε αυτόν το προφίλ υπάρχει ώριμη γλοιακή ουλή που λειτουργεί ως φυσικός και χημικός φραγμός στις αναγεννητικές προσπάθειες. Εφικτός στόχος είναι η παράκαμψη του φραγμού μέσω ενεργοποίησης αδρανών νευρωνικών κυκλωμάτων με επισκληρίδιο ηλεκτρικό ερεθισμό (EES) και εντατική αποκατάσταση. Οι προσπάθειες διάσπασης του φραγμού (χορήγηση ChABC για αποδόμηση των πρωτεογλυκανών της θεικής χονδροϊτίνης [CSPGs]), παραμένουν σε προκλινικό στάδιο.

Προφίλ 15 (Δανθάνον δυναμικό) : IB=X / AII=X / SMI=X / NPR=Y

Υπάρχουν ευνοϊκές συνθήκες για αξιοποίηση της νευροπλαστικότητας. Το δυναμικό υπάρχει αλλά είναι αδρανοποιημένο. Παρεμβαίνουμε με επισκληρίδιο ηλεκτρικό

ερεθισμό (EES) και εντατική αποκατάσταση. Σαν συμπληρωματική νευροδιεγερτική θεραπεία μπορούμε να αξιοποιήσουμε την διακρανιακή μαγνητική διέγερση (TMS). Η TMS στοχεύει άμεσα τον κινητικό φλοιό προκειμένου να ενεργοποιήσει την κατιούσα κινητική οδό (Krogh S., Aagard P. et al, 2022)

Προφίλ 16 (Δομική αποδιοργάνωση) : $IB=X / AII=X / SMI=X / NPR=X$

Αυτό το προφίλ περιγράφει μια κατάσταση όπου δεν υπάρχει πλέον ενεργός παθολογική διεργασία — αλλά το νευρωνικό δίκτυο έχει υποστεί μόνιμη δομική αποδιοργάνωση, η οποία δεν μπορεί πλέον να αντιστραφεί (ολοκλήρωση Βαλεριανής εκφύλισης, ατροφία ανώτερων κέντρων, αποσύνδεση φλοιού-περιφέρειας). Όλες οι προοπτικές παρέμβασης είναι φτωχές. Ο EES μπορεί να δώσει κάποια λειτουργικά οφέλη (μείωση σπαστικότητας, βελτίωση αυτόνομων λειτουργιών). Οι μέθοδοι νευροπροσθετικής επιχειρούν την παράκαμψη της βλάβης.

Οι παρακάτω πίνακες συνοψίζουν τις κατηγορίες, τα χαρακτηριστικά των προφίλ και τους τρόπους θεραπευτικής παρέμβασης :

<u>Προφίλ</u>	<u>IB</u>	<u>AII</u>	<u>SMI</u>	<u>NPR</u>	<u>Χαρακτηριστικά</u>
Π4 (Οξεία τοξική δράση)	Y	Y	X	X	Οι παθοφυσιολογικές μεταβολές της οξείας φάσης μετά την κάκωση.
Π10 (Επιδείνωση σε χρόνιο έδαφος)	X	Y	Y	X	Επιδείνωση ενώ τυπικά βρίσκεται σε «σταθερή χρόνια φάση» λόγω οπισθόδρομης αξονικής εκφύλισης, συριγγομυελίας κ.α.
Π11 (Επιδεκτικότητα αναγέννησης)	X	Y	X	Y	Υποχώρηση φλεγμονής, ενεργός αξονική βλάβη, νευρωνικά δίκτυα σε φάση αναδιοργάνωσης
Π12 (Λειτουργική αδράνεια)	X	Y	X	X	Μοιάζει με το Π11 αλλά εδώ το NPR είναι χαμηλό, επομένως το νευρωνικό δίκτυο δεν έχει την ικανότητα να ανταποκριθεί. Στόχος είναι η ενεργοποίηση του NPR
Π13 (Ατελής βλάβη με NPR)	X	X	Y	Y	Φάση σταθεροποίησης χωρίς να παρατηρείται πλήρης απώλεια των νευρικών οδών. Αντιστοιχεί κλινικά στις κατηγορίες B,C,D κατά AIS

Π14(Αναστρέψιμος φραγμός)	X	X	Y	X	Ωριμη γλοιακή ουλή που λειτουργεί ως φραγμός στις αναγεννητικές προσπάθειες. Στόχος η παράκαμψη του φραγμού.
Π15 (Λανθάνον δυναμικό)	X	X	X	Y	Ευνοϊκές συνθήκες για αξιοποίηση της νευροπλαστικότητας. Το δυναμικό υπάρχει αλλά είναι αδρανοποιημένο.
Π16 (Δομική αποδιοργάνωση)	X	X	X	X	Μόνιμη δομική αποδιοργάνωση νευρωνικών δικτύων. Το προφίλ με την φτωχότερη πρόγνωση.

<u>Προφίλ</u>	<u>Θεραπευτική παρέμβαση</u>
Π4 (Οξεία τοξική δράση) Y-Y-X-X	Χειρουργική αποσυμπίεση, αιμοδυναμική υποστήριξη (MAP >85 mmHg), αντιμετώπιση οιδήματος
Π10 (Επιδείνωση σε χρόνιο έδαφος) X-Y-Y-X	Αναστολή της συνεχιζόμενης καταστροφής των νευραξόνων με χειρουργική αντιμετώπιση συριγγομυελίας και συμφύσεων (tethering). Χορήγηση αναστολέων RhoA σε φάση κλινικής αξιολόγησης.
Π11 (Επιδεκτικότητα αναγέννησης) X-Y-X-Y	Συνδυαστική εντατική αποκτάσταση (κινητική άσκηση και νευροδιαμόρφωση). Μεταμόσχευση NSC και χορήγηση νευροτροφινών (BDNF-NT3) είναι σε φάση πρώιμης κλινικής αξιολόγησης
Π12 (Λειτουργική αδράνεια) X-Y-X-X	Πρώτα ενεργοποίηση του NPR με EES + συνδυαστική εντατική αποκατάσταση
Π13 (Ατελής βλάβη με NPR) X-X-Y-Y	EES + εντατική αποκατάσταση. Χρήση ζευγαρωτής συνειρμικής διέγερσης (PAS) και Intermittent Theta Burst Stimulation (iTBS)
Π14 (Αναστρέψιμος φραγμός) X-X-Y-X	EES + συνδυαστική εντατική αποκατάσταση Διάσπαση φραγμού με ChABC μόνο σε ζωικά μοντέλα/.
Π15 (Λανθάνον δυναμικό) X-X-X-Y	EES + συνδυαστική εντατική αποκατάσταση. Χρήση TMS/iTBS και tDCS (Transcranial Direct Current Stimulation)
Π16 (Δομική αποδιοργάνωση) X-X-X-X	Νευροπροσθετική (BCI), EES για λειτουργική υποστήριξη. Εξάντληση του δυναμικού – φτωχές προοπτικές

4.4 Συνοπτικός σχολιασμός του μοντέλου

Η ανάλυση των οκτώ προφίλ του μοντέλου αναδεικνύει τρία βασικά χαρακτηριστικά του.

α) Υπάρχει βιολογική ετερογένεια μεταξύ των ασθενών. Η ανάδειξη αυτή της ετερογένειας και η κατηγοριοποίηση των ασθενών σε συγκεκριμένα προφίλ γίνεται με την

εφαρμογή τεσσάρων βιολογικά τεκμηριωμένων, κανόνων αποκλεισμού. Κάθε αποκλεισμός αιτιολογείται βάσει γνωστών αλληλεξαρτήσεων των διεργασιών που διέπουν την μετατραυματική παθοφυσιολογία.

β) Η χρονική απόσταση από την βλάβη δεν αρκεί για να προσδιορίσει το βιολογικό δυναμικό του ασθενούς, δηλαδή τον τύπο του προφίλ του. Διαφορετικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν το ίδιο προφίλ σε διαφορετικά χρονικά σημεία, ενώ ο ίδιος ασθενής μπορεί να μεταβεί από το ένα προφίλ σε ένα άλλο, χωρίς αυτή η μεταβολή να είναι χρονικά προβλέψιμη. Αυτό υποδηλώνουν τα αποτελέσματα ηλεκτροφυσιολογικών, απεικονιστικών και ορολογικών εξετάσεων τα οποία δεν ακολουθούν γραμμική χρονική εξέλιξη και εμφανίζουν σημαντική διακύμανση μεταξύ ασθενών στο ίδιο χρονικό σημείο.

γ) Κάθε προφίλ παράγει συγκεκριμένες προβλέψεις για τις μεθόδους θεραπευτικής αντιμετώπισης, τόσο αυτές που έχουν τρέχουσα πρακτική εφαρμογή, όσο και κάποιες που βρίσκονται σε φάση πειραματικής αξιολόγησης αλλά βασίζονται σε ισχυρό βιολογικό σκεπτικό. Ασθενείς με το προφίλ 11 (*Επιδεκτικότητα αναγέννησης*) αναμένεται να ανταποκριθούν καλύτερα σε μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων (όταν αυτή ωριμάσει τεχνικά), σε σχέση με εκείνους με προφίλ 12 (*Λειτουργική αδράνεια*), ανεξαρτήτως της χρονικής απόστασης από την βλάβη. Ασθενείς με προφίλ 13 (*Ατελής βλάβη με NPR*) θα ανταποκριθούν καλύτερα στον επισκληρίδιο ηλεκτρικό ερεθισμό (EES), σε σχέση με το προφίλ 14 (*Αναστρέψιμος φραγμός*), παρά τον ίδιο δείκτη SMI.

Φυσικά το μοντέλο έχει περιορισμούς. Η δυαδική κατηγοριοποίηση της κάθε βιολογικής παραμέτρου αποτελεί αναγκαία απλοποίηση αλλά στην κλινική πράξη έχουμε ένα εύρος κατανομής των τιμών. Η οριοθέτηση των κατωφλίων μπορεί να χρειασθεί εμπειρική επιβεβαίωση και αναπροσαρμογή. Οι εξετάσεις αξιολόγησης της κάθε παραμέτρου δεν είναι το ίδιο άμεσα διαθέσιμες. Οι ηλεκτροφυσιολογικές εξετάσεις αποτελούν ρουτίνα αλλά η fMRI φλοιικής αναδιοργάνωσης είναι εργαλείο εξειδικευμένων κέντρων. Τέλος, τα οκτώ προφίλ δεν είναι στατικές οντότητες. Ένας ασθενής μπορεί να μεταβεί από ένα προφίλ σε ένα άλλο καθώς εξελίσσονται οι παθοφυσιολογικές διεργασίες, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αξιολόγηση βάσει του μοντέλου χρειάζεται επαναλαμβανόμενες μετρήσεις και όχι απόδοση ενός εφάπαξ χαρακτηρισμού.

Συνοψίζοντας, το μοντέλο του Βιολογικού Προφίλ δεν επιδιώκει να αντικαταστήσει την υπάρχουσα κλινική αξιολόγηση, ούτε να υποδείξει θεραπευτικές αντιμετώπισεις πέραν των σημερινών δυνατοτήτων της επιστήμης. Επιδιώκει να αποτυπώσει το βιολογικό

δυναμικό του κάθε ασθενούς με μεγαλύτερη ακρίβεια σε σύγκριση προς το χρονικό κριτήριο, να προτείνει τους τρόπους παρέμβασης και να κάνει προβλέψεις για το αποτέλεσμα των παρεμβάσεων αυτών.

Από τις θεραπευτικές παρεμβάσεις που αναφέρονται στο μοντέλο, η αποκατάσταση και ο βιολογικός μηχανισμός που την καθιστά αποτελεσματική, η νευροπλαστικότητα, κατέχουν κεντρική θέση σε πέντε από τα οκτώ προφίλ. Η ανάλυσή τους αποτελεί το αντικείμενο του επόμενου κεφαλαίου.

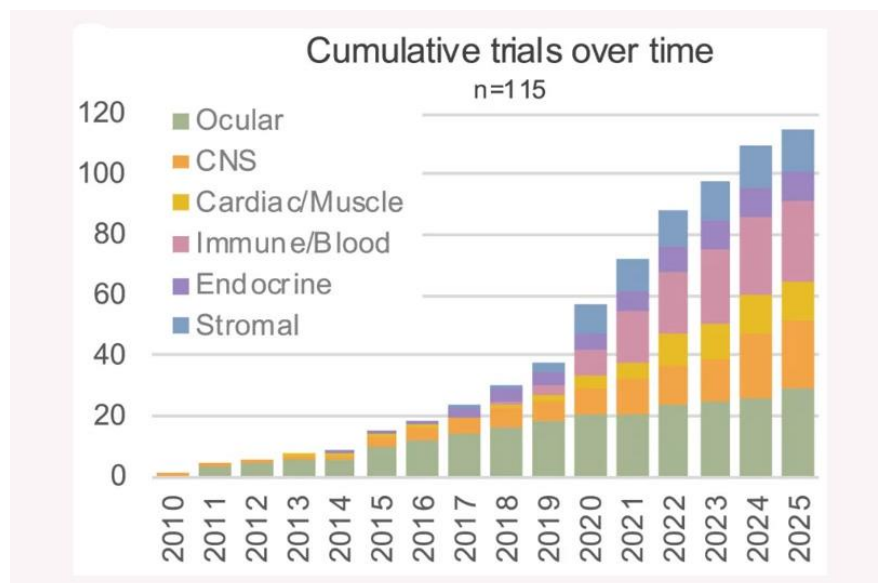
5. ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΠΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

5.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εικόνα που προκύπτει από την διερεύνηση της πιο πρόσφατης (2024–2026) βιβλιογραφίας είναι αρκετά σαφής: καμία πραγματικά αναγεννητική θεραπεία για την τραυματική βλάβη του νωτιαίου μυελού (tSCI) δεν έχει ακόμη την πλήρη έγκριση των μεγάλων φορέων ελέγχου (π.χ. Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA), FDA) για κλινική εφαρμογή στην αποκατάσταση της νευρολογικής λειτουργίας. Αντίθετα, υπάρχουν μερικές τεχνολογίες αποκατάστασης (κυρίως νευροδιέγερση) που έχουν λάβει άδεια, ενώ οι περισσότερες βιολογικές προσεγγίσεις παραμένουν πειραματικές.

Όσον αφορά τις κυτταρικές θεραπείες (μεσεγχυματικά stem cells (MSC), induced Pluripotent Stem Cells (iPSC)), παρότι αρκετές κλινικές δοκιμές έχουν πάρει την αρχική έγκριση (IND approval που είναι έγκριση για πειραματική δοκιμή σε ανθρώπους, με κύριο στόχο την μελέτη της ασφάλειας της αγωγής, προκειμένου να ολοκληρωθεί η phase I της δοκιμής), δεν υπάρχει εγκεκριμένη θεραπεία για την αποκατάσταση της νευρολογικής λειτουργίας μετά από κάκωση του νωτιαίου μυελού (Ivanova D. 2025). Μια εξαίρεση αποτελεί η Ιαπωνία, όπου το προϊόν Stemirac (αντόλογα μεσεγχυματικά stem cells), έχει λάβει υπό όρους έγκριση (conditional approval), αλλά με περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας και όχι πλήρη διεθνή αποδοχή (Kawaguchi H. 2026).

Αποτελεί πάντως γεγονός ότι οι πειραματικές κλινικές δοκιμές με κυτταρικές θεραπείες έχουν αυξηθεί εκθετικά τα τελευταία 15 χρόνια, όπως φαίνεται στο παρακάτω διάγραμμα :



**Αριθμός κλινικών δοκιμών με πολυδύναμα βλαστοκύτταρα (PSCs) την περίοδο 2010-2025 σε
διάφορες ειδικότητες (εικόνα από Kikerby et al. 2025)**

Τα βιοϋλικά και οι ιστομηχανικές προσεγγίσεις (scaffolds, υδρογέλες, εμφυτεύματα) παραμένουν επίσης στο επίπεδο της προκλινικής έρευνας ή πρώιμων δοκιμών. Παρά τα αισιόδοξα αποτελέσματα από μελέτες σε πειραματόζωα (Alvarez Z., Stupp S.I. et al, 2021), δεν υπάρχει καμία ευρέως εγκεκριμένη θεραπεία για αναγέννηση του νωτιαίου μυελού που να βασίζεται σε αυτά.

Στον τομέα των φαρμακευτικών θεραπειών, η κατάσταση είναι παρόμοια. Παρά την ανάπτυξη υποψηφίων φαρμάκων (π.χ. NVG-291 - ένα συνθετικό πεπτίδιο που στρέφεται κατά των ανασταλτικών μορίων CSPGs) (ClinicalTrials.gov ID NCT05965700), αυτά βρίσκονται σε πειραματικές κλινικές δοκιμές και δεν έχουν εγκριθεί για χρήση ως αναγεννητικές θεραπείες. Ιστορικά, ουσίες όπως η μεθυλπρεδνιζολόνη έχουν χρησιμοποιηθεί στην οξεία φάση, αλλά δεν αποτελούν θεραπεία αναγέννησης και η χρήση τους είναι πλέον αμφιλεγόμενη. Συνολικά, δεν υπάρχει σήμερα εγκεκριμένο φάρμακο που να αποκαθιστά τον νευρικό ιστό στην κάκωση του ΝΜ.

Η μοναδική κατηγορία όπου υφίσταται κλινική εφαρμογή είναι η ηλεκτρική διέγερση και νευροτροποποίηση. Συστήματα επισκληρίδιας ή διαδερμικής διέγερσης έχουν λάβει έγκριση για αποκατάσταση λειτουργιών (όχι πλήρη αναγέννηση). Για παράδειγμα, το σύστημα ARC-EX έχει λάβει έγκριση FDA για βελτίωση κινητικής λειτουργίας άνω άκρων σε ασθενείς με κάκωση της αυχενικής μοίρας του ΝΜ (Moritz C. et al, 2024), ενώ νεότερα συστήματα όπως το ExaStim έλαβαν επίσης έγκριση για νευρο-αποκατάσταση μέσα στο 2026. Αυτές οι τεχνολογίες βασίζονται στη νευροδιέγερση και την επανενεργοποίηση υπάρχοντων κυκλωμάτων, όχι στην αναγέννηση του ιστού, αλλά αποτελούν την πιο ώριμη, κλινικά εφαρμοσμένη προσέγγιση και αυτήν που θα αναπτύξουμε περαιτέρω.

5.2 Αρχές νευροπλαστικότητας μετά από κάκωση του ΝΜ

Νευροπλαστικότητα είναι η ικανότητα του νευρικού συστήματος να τροποποιεί την λειτουργικότητά του ως απόκριση σε εγγενή ή εξωτερικά ερεθίσματα, αναδιοργανώνοντας τη δομή, τις λειτουργίες ή τις συνδέσεις του. Ένας από τους μηχανισμούς νευροπλαστικότητας είναι η *συναπτική πλαστικότητα*, δηλαδή η εγγενής ικανότητα των νευρώνων να τροποποιούν την ισχύ και την αποτελεσματικότητα της συναπτικής μετάδοσης μέσω ενός ποικίλου αριθμού μηχανισμών που εξαρτώνται από τη δραστηριότητα (είναι activity-dependent) (Mateos-Aparicio P. et al, 2019).

Μία θεμελιώδης αρχή της νευροπλαστικότητας είναι ότι η αποκατάσταση βασίζεται κυρίως σε αναδιοργάνωση και όχι σε πλήρη αναγέννηση. Στις περισσότερες περιπτώσεις τραυματικής κάκωσης, η πλήρης ανατομική αποκατάσταση των νευρικών οδών είναι περιορισμένη. Ωστόσο, σημαντικό ποσοστό (περίπου τα 2/3) των κακώσεων του ΝΜ είναι ατελείς παρά το ότι υπάρχει πλήρης απώλεια αισθητικότητας και κινητικότητας, γεγονός που σημαίνει ότι διατηρούνται υπολειμματικές συνδέσεις. Η λειτουργική αποκατάσταση προκύπτει από την ενίσχυση αυτών των εναπομεινάντων κυκλωμάτων, την ανάπτυξη νέων αξονικών κλάδων (sprouting) και τη δημιουργία εναλλακτικών οδών διαβίβασης της πληροφορίας (detour circuits) (Zou Y. et al, 2020).

Ένας άλλος βασικός κανόνας είναι ότι η νευροπλαστικότητα είναι πολυεπίπεδη. Οι αλλαγές δεν περιορίζονται στο σημείο της βλάβης, αλλά επεκτείνονται σε ολόκληρο τον νευρικό άξονα, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου, του εγκεφαλικού στελέχους και του περιφερικού νευρικού συστήματος. Σε κυτταρικό επίπεδο, περιλαμβάνουν φαινόμενα όπως συναπτική αναδιαμόρφωση, δενδριτική αναδιοργάνωση και αξονική εκβλάστηση, ενώ σε συστηματικό επίπεδο οδηγούν σε επαναχαρτογράφηση (remapping) των αισθητικο-κινητικών λειτουργιών στον εγκέφαλο (Wu, Y.-Y. et al, 2025).

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η αρχή της δραστηριο-εξαρτώμενης νευροπλαστικότητας (activity-dependent plasticity). Η νευρωνική δραστηριότητα και η επαναλαμβανόμενη χρήση συγκεκριμένων κυκλωμάτων ενισχύουν τις συνάψεις και προάγουν τη λειτουργική αποκατάσταση. Η αποκατάσταση της κινητικής λειτουργίας, για παράδειγμα, σχετίζεται με την ενεργοποίηση και εκπαίδευση των εναπομεινάντων νευρωνικών κυκλωμάτων μέσω φυσικοθεραπείας ή νευροδιέγερσης. Η αρχή αυτή ακολουθεί το γνωστό (νευρο)βιολογικό αξίωμα «use it or lose it», δηλαδή ότι τα κυκλώματα που ενεργοποιούνται ενισχύονται, ενώ όσα δεν χρησιμοποιούνται αποδυναμώνονται (Taccola G. et al, 2018).

Μία ακόμη βασική αρχή είναι ότι η νευροπλαστικότητα έχει διπλό χαρακτήρα: προσαρμοστικό και δυσπροσαρμοστικό. Αν και μπορεί να συμβάλει στην αποκατάσταση της λειτουργίας, μπορεί επίσης να οδηγήσει σε παθολογικές καταστάσεις, όπως χρόνιος νευροπαθητικός πόνος ή σπαστικότητα. Αυτό οφείλεται στη δημιουργία μη φυσιολογικών συνδέσεων ή στην ανισορροπία μεταξύ διεγερτικών και ανασταλτικών σημάτων στα νευρωνικά δίκτυα. Επομένως, η πλαστικότητα δεν είναι εγγενώς ωφέλιμη, αλλά εξαρτάται από τον τρόπο και το πλαίσιο ενεργοποίησής της (Wu, Y.-Y. et al, 2025).

Τέλος, η νευροπλαστικότητα εξαρτάται από την αλληλεπίδραση ενδογενών και εξωγενών παραγόντων. Οι ενδογενείς παράγοντες περιλαμβάνουν τη γενετική έκφραση, τη νευροχημική κατάσταση και το μικροπεριβάλλον του τραυματισμένου ιστού (π.χ. ανασταλτικά μόρια, φλεγμονή), ενώ οι εξωγενείς περιλαμβάνουν την αποκατάσταση, τη φαρμακευτική αγωγή και τη νευροδιέγερση. Η σύγχρονη έρευνα δείχνει ότι η βέλτιστη λειτουργική αποκατάσταση επιτυγχάνεται μέσω συνδυαστικών προσεγγίσεων που ενισχύουν την ενδογενή νευροπλαστικότητα και ταυτόχρονα τροποποιούν το περιβάλλον ώστε να ευνοεί την αναδιοργάνωση των νευρωνικών κυκλωμάτων (Hutson, T.H. et al, 2019).

Συνολικά, οι αρχές της νευροπλαστικότητας μετά από κάκωση του νωτιαίου μυελού αναδεικνύουν ότι η αποκατάσταση δεν είναι αποτέλεσμα ενός μοναδικού μηχανισμού, αλλά μιας σύνθετης και δυναμικής διαδικασίας που περιλαμβάνει αναδιοργάνωση δικτύων, δραστηριο-εξαρτώμενες αλλαγές και αλληλεπίδραση πολλαπλών βιολογικών παραγόντων.

5.3 Φυσικοθεραπεία και εργοθεραπεία

Η φυσιοθεραπεία και η εργοθεραπεία αποτελούν παραδοσιακές μεθόδους αποκατάστασης μετά από κάκωση του νωτιαίου μυελού. Στοχεύουν όχι μόνο στη βελτίωση της κινητικής λειτουργίας αλλά και στην ενίσχυση της ανεξαρτησίας και της ποιότητας ζωής των ασθενών. Σε αντίθεση με τις καθαρά ιατρικές παρεμβάσεις, οι προσεγγίσεις αυτές βασίζονται στη συστηματική ενεργοποίηση του νευρικού συστήματος μέσω επαναλαμβανόμενης, στοχευμένης δραστηριότητας. Μέσω της επανάληψης και της εκπαίδευσης, προάγεται η νευροπλαστικότητα και ενισχύονται τα εναπομείναντα νευρωνικά δίκτυα, γεγονός που συμβάλλει στην λειτουργική αποκατάσταση (Peev N. et al, 2020).

Η φυσιοθεραπεία επικεντρώνεται κυρίως στην αποκατάσταση της κινητικότητας, της δύναμης και του ελέγχου της στάσης και της βάδισης. Τεχνικές όπως η επαναλαμβανόμενη εκπαίδευση βάδισης (locomotor training), η θεραπεία με υποστήριξη σωματικού βάρους (body-weight supported treadmill training), η υδροκινησιοθεραπεία ή η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο, έχουν δείξει ότι μπορούν να ενεργοποιήσουν τα υπολειμματικά νευρωνικά δίκτυα του νωτιαίου μυελού και να βελτιώσουν την κινητική απόδοση. Η αποτελεσματικότητα αυτών των προσεγγίσεων βασίζεται στην αρχή της δραστηριοεξαρτώμενης νευροπλαστικότητας, σύμφωνα με την οποία η επαναλαμβανόμενη

ενεργοποίηση ενισχύει τις νευρωνικές συνδέσεις (Arroyo-Fernández, R. et al, 2024 - Yang, FA. et al, 2022).

Η εργοθεραπεία εστιάζει στην αποκατάσταση της λειτουργικής αυτονομίας μέσω δραστηριοτήτων που είναι ουσιαστικές για τον ασθενή και δομούνται ως επαναλαμβανόμενη, task-specific εξάσκηση. Η εκπαίδευση σε δραστηριότητες καθημερινής ζωής (ADLs) όπως η αυτοεξυπηρέτηση, η ένδυση, η σίτιση και η χρήση εργαλείων, με εντατική εξάσκηση δεξιοτήτων των άνω άκρων, αξιοποιούν και εδώ την αρχή ότι η πλαστικότητα είναι δραστηριοεξαρτώμενη και ειδική ως προς το καθήκον. Οδηγίες κλινικής πρακτικής και σύγχρονες ανασκοπήσεις για την αποκατάσταση των άνω άκρων μετά από κάκωση του νωτιαίου μυελού υπογραμμίζουν ότι η επαναλαμβανόμενη, λειτουργικά προσανατολισμένη εξάσκηση, η μηχανικά υποβοηθούμενη προπόνηση και η χρήση τεχνικών όπως η νοερή κίνηση και η παρατήρηση δράσης μπορούν να ενισχύσουν τη φλοιϊκή αναδιοργάνωση και να βελτιώσουν την εκτέλεση λεπτών χειριστικών δεξιοτήτων (Pillastrini, P. et al, 2008).

Φυσιοθεραπεία και εργοθεραπεία αποτελούν συμπληρωματικές θεραπευτικές προσεγγίσεις. Η φυσιοθεραπεία στοχεύει να βελτιώσει τις βασικές κινητικές ικανότητες, ενώ η εργοθεραπεία μεταφράζει αυτές τις βελτιώσεις σε λειτουργικές δεξιότητες στην καθημερινότητα. Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines) τονίζουν ότι η αποκατάσταση θα πρέπει να ξεκινά αμέσως μόλις ο ασθενής είναι αιμοδυναμικά σταθερός, ανεξάρτητα από τον χώρο νοσηλείας του. Η πρώιμη αποκατάσταση περιλαμβάνει αναπνευστική θεραπεία, παθητικές ασκήσεις εύρους κίνησης, πρόληψη συσπάσεων και πρώιμη ανακάθιση/ανασήκωση για αποφυγή κατακλίσεων (Peev N. et al, 2020).

Η εξέλιξη της τεχνολογίας έχει ενσωματώσει τεχνικές όπως η λειτουργική ηλεκτρική διέγερση (FES) σε προγράμματα φυσιοθεραπείας ή τα ρομποτικά συστήματα άνω άκρων σε προγράμματα εργοθεραπείας. Η FES-ποδηλασία και άλλα πρωτόκολλα FES έχουν δείξει ότι μπορούν να αυξήσουν τη μυϊκή μάζα, τη δύναμη, την αντοχή και να βελτιώσουν τις αισθητικοκινητικές βαθμολογίες, προφανώς μέσω της δραστηριοεξαρτώμενης νευροπλαστικότητας που προκύπτει από τον συνδυασμό εκούσιας προσπάθειας, επαναλαμβανόμενης κίνησης και έντονης αισθητηριακής ανατροφοδότησης. Το ίδιο και τα ρομποτικά συστήματα άνω άκρων επιτρέπουν την εκτέλεση δραστηριοτήτων που διαφορετικά θα ήταν αδύνατες και αυξάνουν τον όγκο της επαναλαμβανόμενης, στοχευμένης εξάσκησης (Jovanovic LI. et al, 2023).

Τέλος, η αποτελεσματικότητα της φυσιοθεραπείας και της εργοθεραπείας μετά από κάκωση του νωτιαίου μυελού φαίνεται να μεγιστοποιείται όταν οι παρεμβάσεις είναι εντατικές αλλά όχι εξοντωτικές, εξατομικευμένες, επαναλαμβανόμενες και σαφώς προσανατολισμένες σε λειτουργικούς στόχους που έχουν νόημα για τον ίδιο τον ασθενή. Σε αυτό το πλαίσιο λειτουργούν ως δομημένα περιβάλλοντα εμπειριών που κατευθύνουν τη νευροπλαστικότητα προς τη βελτίωση της λειτουργικής ανεξαρτησίας και της ποιότητας ζωής (Chu J, Glinsky JV et al, 2026).

5.4 Ηλεκτρική διέγερση και νευροτροποποίηση

Η ηλεκτρική διέγερση είναι μία πολλά υποσχόμενη παρέμβαση σε πάσχοντες από ΚΝΜ. Χρησιμοποιούνται διάφορες μέθοδοι ηλεκτρικής διέγερσης και μπορούμε να τις ταξινομήσουμε ανάλογα με την θέση εφαρμογής τους.

α) Διέγερση Νωτιαίου Μυελού

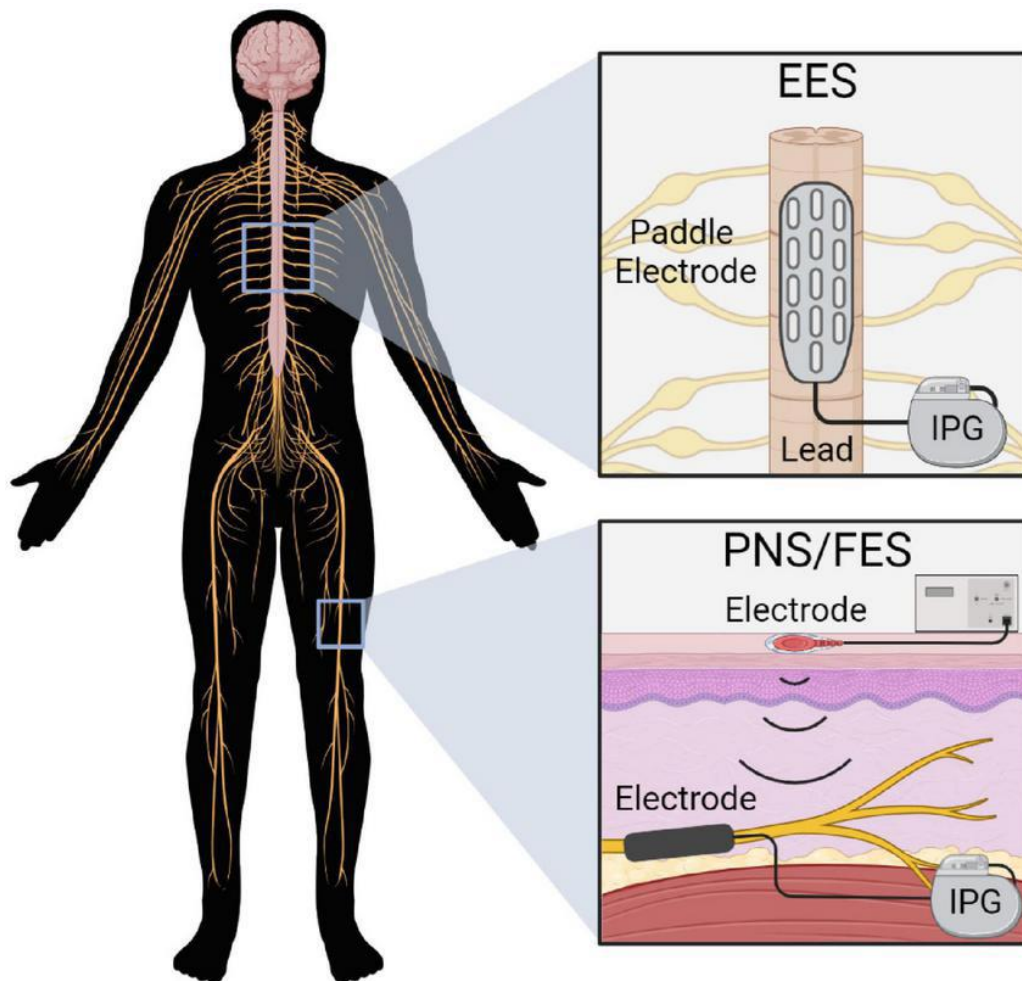
i) Επισκληρίδια ηλεκτρική διέγερση (EES): Η EES γίνεται με εφαρμογή ηλεκτρικής διέγερσης στον νωτιαίο μυελό μέσω μιας εμφυτευμένης διάταξης ηλεκτροδίων τύπου ρακέτας (paddle). Η εμφύτευση των ηλεκτροδίων γίνεται χειρουργικά μέσω πεταλεκτομής και συνήθως πρόκειται για συστοιχία 16 ηλεκτροδίων (Dorrian RM, 2023). Τα ηλεκτρόδια συνδέονται με γεννήτρια παλμών και μπορούν να ενεργοποιηθούν με συγκεκριμένα μοτίβα ώστε να επιφέρουν το επιθυμητό αποτέλεσμα.

Η δημοσίευση των Harkema et al το 2011 επιβεβαίωσε για πρώτη φορά σε άνθρωπο τις θεραπευτικές δυνατότητες της EES. Άτομο με AIS B (κινητικά πλήρης – αισθητικά ατελής κάκωση του ΝΜ) πέτυχε μετακίνηση με πλήρες βάρος μετά από EES και εντατική αποκατάσταση. Ακολούθησαν και άλλες ανάλογες δημοσιεύσεις αλλά πάντα σε μικρές σειρές ασθενών.

Εκτός από την κίνηση η EES επιφέρει βελτίωση και άλλων λειτουργιών όπως έλεγχο ουροδόχου κύστης, σεξουαλικής δραστηριότητας, θερμορρύθμισης, ακόμα και έλεγχο ανθεκτικής υπέρτασης (Aslan et al, 2018).

ii) Διαδερμική διέγερση νωτιαίου μυελού (tSCS): Στην tSCS αποφεύγουμε την επεμβατική τοποθέτηση των ηλεκτροδίων, επικολλώντας τα στο δέρμα κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης. Τα ηλεκτρόδια συνδέονται με γεννήτρια ηλεκτρικών σημάτων. Οι συνεδρίες tSCS διενεργούνται συνήθως σε εξωτερικούς ασθενείς υπό την επίβλεψη εκπαιδευμένου προσωπικού, το οποίο παρακολουθεί την ανταπόκριση του ασθενούς και

προσαρμόζει τις παραμέτρους διέγερσης με στόχο την βελτιστοποίηση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων. Αρκετές πρόσφατες δημοσιεύσεις δείχνουν ότι η tSCS μπορεί να έχει ευνοϊκή επίδραση στη μυϊκή δύναμη, την εκούσια κίνηση, τη σπαστικότητα και τον νευροπαθητικό πόνο. Τα βέλτιστα μοτίβα διέγερσης και τα πρωτόκολλα θεραπείας για τη μεγιστοποίηση των θεραπευτικών οφελών της tSCS παραμένουν αντικείμενα συνεχιζόμενης μελέτης (Kanakis A.K. et al, 2024)



Συσκευές ηλεκτρικής διέγερσης που χρησιμοποιούνται συνήθως μετά από τραυματισμό του νωτιαίου μυελού. Η επισκληρίδιος ηλεκτρική διέγερση (EES) παρέχει διέγερση στον νωτιαίο μυελό μέσω μιας διάταξης ηλεκτροδίων τύπου paddle που λαμβάνουν ισχύ από μια εμφυτεύσιμη γεννήτρια παλμών (IPG). Η PNS και η FES παρέχουν διέγερση στο νεύρο-στόχο μέσω εμφυτευμένων ηλεκτροδίων συνδεδεμένων με μια IPG ή μέσω διαδερμικών ηλεκτροδίων (από Dorrian RM et al, 2023).

β) Διέγερση περιφερικών νεύρων/μυών

ι) Λειτουργική ηλεκτρική διέγερση (Functional Electrical Stimulation – FES)

Η FES περιλαμβάνει την εφαρμογή ηλεκτρικών ώσεων στα περιφερικά κινητικά νεύρα με σκοπό την πρόκληση λειτουργικών μυϊκών συσπάσεων. Σε αντίθεση με τη

συμβατική νευρομυϊκή ηλεκτροδιέγερση (Neuromuscular Electrical Stimulation – NMES), η οποία χρησιμοποιείται κυρίως για μυϊκή ενδυνάμωση ή πρόληψη της ατροφίας, η FES εφαρμόζεται ταυτόχρονα με την εκτέλεση μιας συγκεκριμένης δραστηριότητας, όπως είναι η υποβοηθούμενη βάδιση, η σύλληψη αντικειμένων, η κωπηλασία ή η ποδηλασία.

Στην υποβοηθούμενη βάδιση με FES η ηλεκτρική διέγερση εφαρμόζεται στους μύες των κάτω άκρων με στόχο τον καλύτερο έλεγχο του κύκλου βάδισης. Στην ποδηλασία FES γίνεται κυκλική ενεργοποίηση των τετρακεφάλων, των οπισθίων μηριαίων και των γλουτιαίων, επιτρέποντας σε άτομα με πλήρη ή ατελή παραπληγία να πραγματοποιούν ποδηλατική άσκηση πάνω σε εργομετρικά ποδήλατα. Στην FES άνω άκρων η διέγερση ενεργοποιεί μύες του καρπού και των δακτύλων με στόχο την διευκόλυνση καθημερινών δραστηριοτήτων όπως σύλληψη αντικειμένων, κράτημα μαχαιροπήρουνων, γραφή κ.ά.

Τα οφέλη της FES είναι η βελτίωση της κινητικής λειτουργίας, η αντιμετώπιση της μυϊκής ατροφίας, η καρδιοαναπνευστική ενδυνάμωση, η βελτίωση μεταβολικών παραμέτρων (σάκχαρο, λιπίδια κλπ), η μείωση της σπαστικότητας (Luo S. et al, 2020).

ii) Διαδερμική ηλεκτρική διέγερση νεύρου (TENS)

Η TENS χρησιμοποιείται κυρίως σαν επικουρική θεραπεία στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου και στην μείωση της σπαστικότητας. Εφαρμόζεται στην περιοχή του πόνου, πάνω στην διαδρομή του περιφερικού νεύρου που νευρώνει την επώδυνη περιοχή ή (σε διάχυτο πόνο) στα αντίστοιχα δερμοτόμια — τις δερματικές περιοχές που νευρώνονται από συγκεκριμένες νωτιαίες ρίζες (Celik E. et al, 2013).

γ) Διέγερση εγκεφάλου

i) Διακρανιακή μαγνητική διέγερση (TMS)

Στην TMS χρησιμοποιείται ένα μεταβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο πάνω από την περιοχή του κινητικού φλοιού για την επαγωγή ηλεκτρικού ρεύματος στον παρακείμενο, αγωγίμο εγκεφαλικό ιστό. Ένα βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι το μαγνητικό πεδίο διαπερνά ανεμπόδιστα το κρανίο — σε αντίθεση με το ηλεκτρικό ρεύμα που θα εξασθενούσε από το οστό.

Η TMS εισήχθη το 1985 από τους Anthony Barker et al, οι οποίοι έδειξαν ότι η εφαρμογή παλμών TMS πάνω από συγκεκριμένο σημείο του κινητικού φλοιού προκαλούσε συσπάσεις του απαγωγού μυός του μικρού δακτύλου στο αντίπλευρο χέρι — καταγράφοντας τα πρώτα προκλητά κινητικά δυναμικά (MEPs) που προκλήθηκαν με TMS.

Οι σύγχρονες συσκευές TMS περιλαμβάνουν το πηνίο που συνήθως έχει σχήμα οκτώ για καλύτερη στόχευση και την γεννήτρια παλμών η οποία παράγει το ρεύμα υψηλής έντασης που διαρρέει το πηνίο. Διακρίνουμε single-pulse TMS που έχει διαγνωστικό χαρακτήρα (έκλυση ή όχι MEPs) και επαναληπτική (repetitive – rTMS) με την οποία επιδιώκουμε θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Τα τελευταία 15 χρόνια πολλές εμπορικές συσκευές TMS έχουν πάρει άδεια κυκλοφορίας από τον FDA δεδομένου ότι η TMS έχει εγκριθεί για την αντιμετώπιση πολλών καταστάσεων όπως ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, επίμονη κεφαλαλγία, εμβοές κ.α. (FDA News Release, August 2018). Για την βελτίωση της κινητικής λειτουργία μετά από κάκωση του ΝΜ έχουν χρησιμοποιηθεί πολλά πρωτόκολλα που διαφέρουν ως προς τη συχνότητα και τον αριθμό των παλμών, την διάρκεια της αγωγής, αλλά και το είδος της TMS. Υπάρχει για παράδειγμα η **navigated TMS (nTMS)** όπου η TMS συνδυάζεται με ένα σύστημα νευροπλοήγησης βασισμένο στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου του συγκεκριμένου ασθενούς και πετυχαίνει ακριβέστερη στόχευση συγκεκριμένης περιοχής του φλοιού. Μία νεώτερη τροποποίηση είναι η **Intermittent Theta Burst Stimulation (iTBS)** όπου οι παλμοί μεταδίδονται σε πρότυπο "theta burst" — σύντομες ριπές των 3 παλμών σε συχνότητα ~50 Hz, επαναλαμβανόμενες σε ρυθμό theta (~5 Hz). Το πλεονέκτημά της έναντι της κλασικής rTMS είναι ότι επιτυγχάνει ισχυρότερη πλαστικότητα σε πολύ μικρότερο χρόνο (τυπικά ~3 λεπτά αντί για 20-30). Τα αποτελέσματα είναι σε γενικές γραμμές θετικά, με στατιστικά σημαντική βελτίωση δεικτών όπως ο Lower Extremity Motor Score (LEMS), η ταχύτητα βαδίσματος και το μήκος βήματος (Feng X. et al, 2023).



Εξοπλισμός TMS - Ανακτήθηκε από <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Neuro-ms.png>

ii) Διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός (tDCS)

Η tDCS εφαρμόζει **συνεχές ρεύμα χαμηλής έντασης** (τυπικά 1-4 mA) στον φλοιό μέσω δύο δερματικών ηλεκτροδίων. Το ένα ηλεκτρόδιο τοποθετείται πάνω από την περιοχή ενδιαφέροντος, ενώ το άλλο ηλεκτρόδιο (ηλεκτρόδιο αναφοράς) τοποθετείται στον αυχένα ή στον ώμο της αντίθετης πλευράς του σώματος από την περιοχή ενδιαφέροντος. Η tDCS δεν προκαλεί νευρωνική εκπόλωση, απλώς μεταβάλλει την πιθανότητα πυροδότησης. Υπάρχουν τρεις διαφορετικοί τύποι διέγερσης: η ανοδική, η καθοδική και η εικονική. Η ανοδική (V+) διέγερση αυξάνει τη νευρωνική διεγερσιμότητα της περιοχής ενδιαφέροντος. Η καθοδική (V-) διέγερση μειώνει τη νευρωνική διεγερσιμότητα της περιοχής ενδιαφέροντος. Η εικονική διέγερση χρησιμοποιείται ως έλεγχος σε πειράματα.

Η tDCS αρχικά χρησιμοποιήθηκε στην αντιμετώπιση της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής. Έχει δείξει καλά αποτελέσματα στη θεραπεία άλλων ψυχικών παθήσεων, όπως το άγχος και η διαταραχή μετατραυματικού στρες (PTSD). Στην κάκωση του ΝΜ φαίνεται ότι έχει θέση στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου (André-Obadia N. et al, 2023) αν και με λιγότερη επιτυχία σε σχέση με την TMS. Στον τομέα της κινητικής αποκατάστασης τα δεδομένα δεν είναι ιδιαίτερα πειστικά. Σε μία δημοσίευση η οποία μελέτησε 30 συμμετέχοντες με ΚΝΜ που κατανεμήθηκαν ώστε να λάβουν 12 συνεδρίες 20λεπτης tDCS στο σπίτι ακολουθούμενες από 1 ώρα τηλε-επιβλεπόμενων ασκήσεων, είτε εικονική tDCS και άσκηση, θετικό αποτέλεσμα υπήρξε μόνο στην κινητική βαθμολογία των άνω άκρων. Δεν παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στην αισθητικότητα, την σπαστικότητα, την κινητική απόδοση των κάτω άκρων καθώς και στην ποιότητα ζωής (Chantanachai T. et al, 2025).

Συνοψίζοντας, η tDCS είναι ενδιαφέρουσα λόγω χαμηλού κόστους, φορητότητας και δυνατότητας κατ' οίκον χρήσης αλλά στην κάκωση του ΝΜ τοποθετείται ως συμπληρωματικό εργαλείο.

δ) Συνδυαστικές τεχνικές

i) Ζευγαρωτή συνειρμική διέγερση (paired associative stimulation - PAS)

Πρόκειται για μία μη επεμβατική τεχνική νευροδιαμόρφωσης στην οποία ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (TMS) του κινητικού φλοιού (M1) συγχρονίζεται με ηλεκτρικό ερεθισμό περιφερικού νεύρου (PNS). Ο μηχανισμός δράσης αξιοποιεί την αρχή της νευροπλαστικότητας κατά Hebb ότι «νευρώνες που εκφορτίζονται ταυτόχρονα, συνδέονται στο ίδιο δίκτυο». Σημαντικό στοιχείο της τεχνικής είναι η ρύθμιση του

μεσοδιαστήματος μεταξύ των δύο ερεθισμάτων (Inter-stimulus interval – ISI) ώστε τα σήματα να συγκλίνουν στο επιθυμητό επίπεδο (φλοιός ή νωτιαίος κινητικός νευρώνας). Αυτή η ταυτόχρονη ενεργοποίηση επάγει την ενδυνάμωση της συναπτικής σύνδεσης μέσω της LTP νευροπλαστικότητας (Long-Term Potentiation).

Μία σημαντική εξέλιξη της τεχνικής είναι το λεγόμενο high-PAS όπου χρησιμοποιείται υψηλής έντασης TMS (το 100% της εξόδου), συνδυασμένη με υψηλής συχνότητας PNS (50 Hz) αντί για μεμονωμένους παλμούς. Ο συνδυασμός αυτός πετυχαίνει καλά αποτελέσματα LTP-νευροπλαστικότητας για ένα ευρύ φάσμα ISI, χωρίς να χρειάζεται η επαναρρύθμισή του (Shulga A, Lioumis P et al, 2016).

Τα αποτελέσματα της PAS όπως φαίνεται από τις τελευταίες δημοσιεύσεις, είναι θετικά αν και σχεδόν όλες αφορούσαν ατελείς βλάβες και περιορισμένο αριθμό συμμετεχόντων. Εστίαζαν στην βελτίωση της μυικής ισχύος – κινητικότητας. Σημαντικό είναι ότι τα θετικά αποτελέσματα διατηρούνταν για μήνες μετά την ολοκλήρωση των συνεδριών (Holopainen K. et al, 2025).

ii) Νευροδιαμόρφωση κλειστού βρόχου (Closed loop neuromodulation)

Είναι μια εξελιγμένη προσέγγιση ηλεκτρικής διέγερσης για την αποκατάσταση σε κάκωση NM, όπου αντί το ερέθισμα να εφαρμόζεται με προκαθορισμένες, σταθερές παραμέτρους (ένταση, συχνότητα, εύρος παλμού), ανεξάρτητα από την τρέχουσα κατάσταση ή την απόκριση του ασθενούς, το σύστημα να προσαρμόζει δυναμικά και σε πραγματικό χρόνο τις παραμέτρους της διέγερσης, βασιζόμενο σε συνεχή ανατροφοδότηση (feedback) από βιολογικά σήματα που καταγράφονται από τον ίδιο τον οργανισμό.

Η βασική αρχή λειτουργίας στηρίζεται σε έναν συνεχή κύκλο ανίχνευσης, επεξεργασίας και απόκρισης. Αρχικά, αισθητήρες καταγράφουν σήματα που αντικατοπτρίζουν την κινητική ή νευρολογική κατάσταση του ασθενούς. Τέτοια σήματα μπορεί να προέρχονται από τον φλοιό μέσω εγκεφαλικών διεπαφών, από τους μυς ηλεκτρομυογραφικά, καθώς και κινηματικά δεδομένα από επιταχυνσιόμετρα, γυροσκόπια ή αισθητήρες πίεσης στο πέλμα που ανιχνεύουν τις φάσεις του βηματισμού. Στη συνέχεια, ένας αλγόριθμος ελέγχου επεξεργάζεται αυτά τα δεδομένα σε πραγματικό χρόνο και προσαρμόζει την επισκληρίδια (epidural) ή κάποια άλλη μορφή διέγερσης, ώστε να συγχρονίζεται με την πρόθεση και την φάση της κίνησης. Με αυτόν τον τρόπο, για παράδειγμα κατά τη βάδιση, η διέγερση των αντίστοιχων νευρωνικών κυκλωμάτων ενεργοποιείται ακριβώς τη στιγμή

που απαιτείται για την κάμψη ή έκταση του άκρου, μιμούμενη τη φυσιολογική χρονική αλληλουχία της νευρικής ενεργοποίησης.

Πρόσφατες εξελίξεις περιλαμβάνουν και τη σύνδεση με διεπαφές εγκεφάλου-νωτιαίου μυελού (brain-spine interface), όπου η πρόθεση κίνησης που αποκωδικοποιείται από τον φλοιό μεταφράζεται σε στοχευμένη διέγερση, δημιουργώντας μια «ψηφιακή γέφυρα» που παρακάμπτει τη βλάβη. Παρά τα υποσχόμενα αποτελέσματα, η μέθοδος παραμένει τεχνολογικά σύνθετη και απαιτητική, με προκλήσεις που αφορούν την αξιοπιστία των αισθητήρων, την ταχύτητα επεξεργασίας των αλγορίθμων και την επεμβατικότητα των εμφυτευμάτων (De Seta V, Romeni S, 2025).

5.5 Ρομποτική υποβοήθηση και εξωσκελετοί

Ρομποτική είναι ο κλάδος της μηχανικής που ασχολείται με τον σχεδιασμό, την κατασκευή, τη λειτουργία και την εφαρμογή ρομπότ. Τα ρομπότ είναι μηχανές που μπορούν να εκτελούν αυτοματοποιημένες εργασίες, με υψηλή ακρίβεια και επαναληψιμότητα.

Νευρορομποτική είναι ο διεπιστημονικός τομέας που συνδυάζει τη ρομποτική με τη νευροεπιστήμη. Ασχολείται με τη δημιουργία ρομπότ που ελέγχονται από το νευρικό σύστημα και την ανάπτυξη συστημάτων που μπορούν να ενσωματώσουν και να επεξεργαστούν νευρωνικά σήματα για τον έλεγχο και τη λειτουργία ρομποτικών συσκευών.

Η νευροαποκατάσταση με ρομποτικά συστήματα ξεκίνησε ουσιαστικά στην δεκαετία του 1990. Σαν ορόσημο θεωρείται το MIT-Manus, ένα ρομπότ για τα άνω άκρα που αναπτύχθηκε στο MIT και δοκιμάστηκε κλινικά για πρώτη φορά το 1994 (Krebs H.I. et al, 1998). Από τα μέσα της ίδιας δεκαετίας ξεκίνησε η ανάπτυξη συστημάτων για τα κάτω άκρα (Colombo G. et al, 2000) που οδήγησε στην εμπορική παρουσίαση του Lokomat το 2001, από την ελβετική εταιρεία Hocoma. Στην δεκαετία του 2000 άρχισε να ενσωματώνεται η ρομποτική στην έρευνα της νευροπλαστικότητας, ενώ στην δεκαετία του 2010 προστέθηκαν η μαλακή ρομποτική (soft robotics), οι φορητοί εξωσκελετοί και άρχισαν να δοκιμάζονται και οι διεπαφές εγκεφάλου-υπολογιστή ως μηχανισμός ελέγχου.

Στόχοι της ρομποτικής υποβοήθησης

Η αποκατάσταση στους πάσχοντες από κάκωση του ΝΜ είναι ιδιαίτερα απαιτητική, καθώς προϋποθέτει μεγάλο αριθμό επαναλήψεων υψηλής έντασης, κάτι που η συμβατική φυσικοθεραπεία δυσκολεύεται να παρέχει λόγω σωματικού φόρτου του προσωπικού αλλά και της ευκολότερης κόπωσης των ασθενών. Εδώ υπεισέρχεται η ρομποτική υποβοήθηση,

η οποία επιτρέπει έντονη, επαναλαμβανόμενη και εξατομικευμένη άσκηση, ενώ παράλληλα προσφέρει τη δυνατότητα λειτουργικής όρθιας θέσης και βάδισης σε άτομα που διαφορετικά θα ήταν καθηλωμένα (Guo et al., 2024; Wardhana et al., 2023).

Επομένως οι στόχοι της ρομποτικής υποβοήθησης είναι (α) η αποκατάσταση μέσω επανεκπαίδευσης του νευρομυϊκού συστήματος αξιοποιώντας την νευροπλαστικότητα και (β) η διευκόλυνση του πάσχοντος στις καθημερινές του δραστηριότητες, όταν η κάκωση είναι πλήρης και δεν αναμένεται ουσιαστική νευρολογική ανάκτηση.

Ένα στοιχείο που αναδεικνύεται από πρόσφατα δεδομένα είναι ότι ο χρόνος έναρξης της παρέμβασης επηρεάζει το αποτέλεσμα. Στα αρχικά στάδια μετά την κάκωση, όπου η ικανότητα αυτοεπιδιόρθωσης και η πλαστικότητα των νευρικών οδών είναι μεγαλύτερες, η εντατική άσκηση με ρομποτική υποβοήθηση μπορεί να προάγει θετικά την νευρική αναδιοργάνωση. Στη χρόνια φάση, οι στόχοι μετατοπίζονται συχνά προς τη λειτουργική υποστήριξη του πάσχοντος και τη διαχείριση των δευτερογενών επιπλοκών (Liu S. et al., 2025).

Κατηγορίες συστημάτων

α) Ενδονοσοκομειακά συστήματα βαδιστικής εξάσκησης

Τα ενδονοσοκομειακά συστήματα βαδιστικής εξάσκησης περιλαμβάνουν σταθερές πλατφόρμες που συνδυάζουν κινούμενο διάδρομο με υποστήριξη σωματικού βάρους και ρομποτικά καθοδηγούμενα κάτω άκρα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι το σύστημα Lokomat που προαναφέραμε, το οποίο ενσωματώνει ρομποτική εξωσκελετική διάταξη με διάδρομο, πολλαπλούς αισθητήρες και ηλεκτρικούς ενεργοποιητές (actuators), καθοδηγώντας το σκέλος σε φυσιολογικό πρότυπο βάδισης και επιτρέποντας μεγάλο αριθμό βηματισμών υπό ελεγχόμενες συνθήκες (Bin L. et al, 2023).

β) Φορητοί εξωσκελετοί κάτω άκρων

Πρόκειται για αυτόνομες, κινητοποιούμενες στα ισχία και τα γόνατα δομές που είναι εμπορικά διαθέσιμες από διάφορους κατασκευαστές (HAL από την Cyberdyne Inc., μοντέλα από την Ekso bionics και την Rex bionics, ReWalk της Lifeward). Σε συνδυασμό με βακτηρίες ή περιπατητήρα, επιτρέπουν στον χρήστη να σηκωθεί, να σταθεί και να βαδίσει σε επίπεδο έδαφος. Ελέγχονται μέσω αισθητήρων και αλγορίθμων που ανιχνεύουν την πρόθεση κίνησης του χρήστη (συνήθως μέσω μετατόπισης του κέντρου βάρους), ενώ η επιλογή λειτουργίας —έγερση, στάση, έναρξη βάδισης— γίνεται από χειριστήριο που ελέγχει ο χρήστης ή ο θεραπευτής. Τροφοδοτούνται από επαναφορτιζόμενες μπαταρίες,

τυπικά ιόντων λιθίου (Li-ion), που φοριούνται πάνω στο ίδιο το σύστημα. Χρησιμοποιούνται τόσο σε κλινικό περιβάλλον για θεραπεία όσο και για προσωπική χρήση σε επιλεγμένους ασθενείς (Guo S. et al., 2025).

γ) Ρομποτικά συστήματα άνω άκρων

Τα ρομποτικά συστήματα άνω άκρων απευθύνονται σε άτομα με κακώσεις της αυχενικής μοίρας του ΝΜ, όπου η βελτίωση της λειτουργικότητας του χεριού έχει τεράστια σημασία για την αυτονομία και την διευκόλυνση της καθημερινότητας του πάσχοντος. Περιλαμβάνουν συστήματα υποβοήθησης λαβής, κίνησης αγκώνα και ώμου, ενώ μπορεί να συνδυάζονται με λειτουργικό ηλεκτρικό ερεθισμό (FES) (Ho et al., 2023). Η επιλογή του συστήματος εξαρτάται από την μυική ισχύ του πάσχοντος. Το ArmeoSpring έχει έναν βραχίονα με ελατήρια που αντισταθμίζουν το βάρος του άνω άκρου (weight support), επιτρέποντας σε ασθενείς με μειωμένη μυϊκή δύναμη να εκτελούν κινήσεις που διαφορετικά δεν θα μπορούσαν. Υποστηρίζει κινήσεις σε πολλούς βαθμούς ελευθερίας (ώμος, αγκώνας, πηχεοκαρπική) και συχνά περιλαμβάνει αισθητήρα λαβής για την παλάμη. Το σύστημα αυτό και άλλα παρόμοια (ArmeoPower, InMotion ARM κ.α.) προορίζονται για κέντρα αποκατάστασης γιατί είναι ακριβά, απαιτούν ειδική εγκατάσταση και προσωπικό που να τα ρυθμίζει και να τα χειρίζεται.

Στις περιπτώσεις κακώσεων στο επίπεδο Α6-Α7 όπου η μυική ισχύς των χεριών είναι μειωμένη αλλά όχι απύουσα μπορεί να χρησιμοποιηθούν τα μαλακά ρομποτικά γάντια τα οποία είναι ελαφριά, φορητά, καλά ανεκτά και κατάλληλα για κατ' οίκον χρήση. Αντί για άκαμπτο μεταλλικό σκελετό, χρησιμοποιούν μαλακά υλικά (ύφασμα, ελαστομερή, σιλικόνη). Οι μηχανισμοί ενεργοποίησης είναι είτε μικροί αεροθάλαμοι που φουσκώνουν με αέρα και λυγίζουν ή εκτείνουν τα δάκτυλα, είτε συρματόσχοινα εν είδει τενόντων που λειτουργούν μέσω μικρών κινητήρων. Στόχος τους είναι να βοηθήσουν στις διάφορες λαβές της άκρας χειρός (κράτημα μπάλας, ποτηριού, «τσίμπημα» με αντίχειρα και 2 δάχτυλα) (Fiska V. et al, 2025). Έχουν χρήση θεραπευτική για νευροαποκατάσταση μέσω των επαναλαμβανόμενων κινήσεων αλλά και ως μόνιμο βοήθημα για τις καθημερινές εργασίες. Εμπορικά προϊόντα αυτής της κατηγορίας είναι το Neomano, το Carbohand ενώ πολλές πρωτότυπες κατασκευές χρησιμοποιούνται από διάφορα ερευνητικά εργαστήρια.

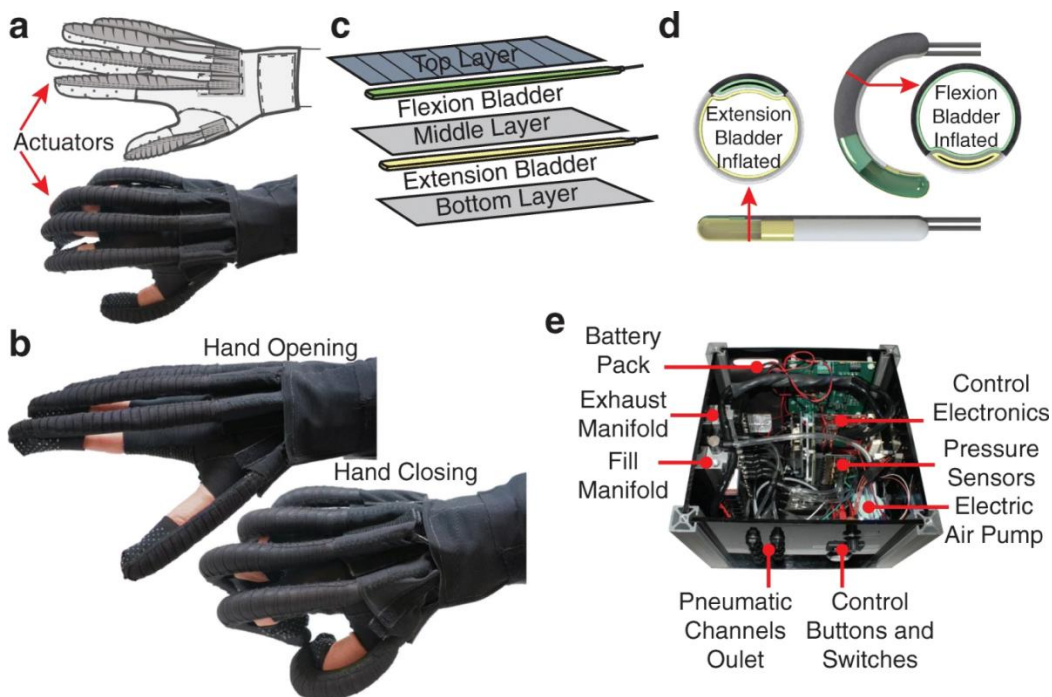
Στις παρακάτω εικόνες βλέπουμε διάφορα συστήματα ρομποτικής υποβοήθησης



Το σύστημα Locomat της Hocoma



Ο εξεωσκελετός ReWalk της Lifeward



Χαρακτηριστικά μαλακού ρομποτικού γαντιού και κουτιού ελέγχου: (α) Σχηματική αναπαράσταση του μαλακού ρομποτικού γαντιού (β) Βασική αρχή κίνησης του γαντιού (γ) Προσέγγιση κατασκευής με διαφορετικά στρώματα υφάσματος με συγκεκριμένες ιδιότητες υλικού και κλειστούς αεροθαλάμους (δ) Αρχή λειτουργίας: η κίνηση έκτασης και κάμψης των δακτύλων επιτυγχάνεται όταν οι αντίστοιχοι θάλαμοι βρίσκονται υπό πίεση (ε) Φορητό, αυτόνομο κουτί που χρησιμοποιείται για την ενεργοποίηση και τον έλεγχο του γαντιού. Από Capello L. et al, 2018

Τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας

Πολλές είναι οι δημοσιεύσεις (τυχαιοποιημένες μελέτες ή μετα-ανάλυσεις) που κάνουν αποτίμηση της αποτελεσματικότητας της ρομποτικής υποβοήθησης στην KNM. Στην πρόσφατη μετα-ανάλυση των *Wardhana et al. (2023)* που συγκέντρωσε 19 μελέτες (1508 ασθενείς) βρέθηκε ότι η ρομποτικά υποβοηθούμενη βάδιση (RAGT) επέφερε σημαντική μείωση της σπαστικότητας τόσο στην κλίμακα Ashworth όσο και στην τροποποιημένη Ashworth, καθώς και ουσιαστική βελτίωση της βάδισης: στατιστικά σημαντικά οφέλη στο κινητικό σκορ κάτω άκρων (LEMS), στο τεστ βάδισης 6 λεπτών (6MWT) και στο τεστ 10 μέτρων (10MWT). Ο πόνος παρουσίασε τάση μείωσης αλλά χωρίς στατιστική σημαντικότητα. Οι συγγραφείς αποδίδουν τη μείωση της σπαστικότητας στις ρυθμικές, επαναλαμβανόμενες κινήσεις που αναδιοργανώνουν τα νωτιαία κυκλώματα, και την κινητική βελτίωση στην φόρτιση βάρους (weight-bearing), που προκαλεί μυϊκή ενδυνάμωση παράλληλα με την λειτουργική ανάκτηση.

Μία ακόμα νεότερη μετα-ανάλυση των *Liu S. et al. (2025)* περιέλαβε 15 τυχαιοποιημένες μελέτες (579 ασθενείς) και συνέκρινε την ρομποτική άσκηση βάδισης με εξωσκελετό (REGT) έναντι της συμβατικής άσκησης βάδισης (CPT). Τα αποτελέσματα

έδειξαν ότι η REGT υπερτερούσε σαφώς σε ορισμένους τομείς αλλά όχι σε όλους. Συγκεκριμένα, η REGT βελτίωσε σημαντικά την ισορροπία και σταθερότητα βάδισης (τεστ TUG – ο χρόνος που απαιτείται για : σήκωμα από καρέκλα, βάδιση για 3 μέτρα, επιστροφή και κάθισμα), το λειτουργικό σκορ βάδισης (WISCI-II – αξιολόγηση της ικανότητας βάδισης για 10 μέτρα με βαθμολογία από το 0 ως το 20), το κινητικό σκορ κάτω άκρων (LEMS – εκτίμηση της μυικής ισχύος των κάτω άκρων) αλλά και την αναπνευστική λειτουργία μέσω αύξησης του FEV1. Αντίθετα, δεν βρέθηκε σημαντικό πλεονέκτημα έναντι της συμβατικής θεραπείας ως προς την ταχύτητα (βάδιση 10 μέτρων - 10MWT) και την απόσταση βάδισης (βάδιση για 6 λεπτά - 6MWT).

Ως προς την παράμετρο της χρονικής απόστασης από την βλάβη, για το πρώτο 6μηνο η ρομποτική και η συμβατική θεραπεία ήταν ισοδύναμες ως προς την ταχύτητα, ενώ για τη χρόνια φάση (πέραν των 6 μηνών) η συμβατική θεραπεία υπερτερούσε στην ταχύτητα βάδισης. Ως προς τον τύπο συσκευής, το Lokomat βελτίωσε περισσότερο τα λειτουργικά σκορ (WISCI-II, LEMS), ενώ οι φορητοί εξωσκελετοί προσέγγιζαν καλύτερα την επίδοση της συμβατικής θεραπείας στην ταχύτητα.

Συνοψίζοντας, η ρομποτική υποβοήθηση δεν είναι απαραίτητα ανώτερη της συμβατικής θεραπείας σε κάθε παράμετρο, κάνει όμως ευκολότερη την ολοκλήρωση των πρωτοκόλλων εντατικής αποκατάστασης τόσο για τον πάσχοντα όσο και για το προσωπικό. Εκτός από τα οφέλη στην κινητικότητα, παρατηρούνται επίσης δευτερογενή θετικά αποτελέσματα στην λειτουργία πεπτικού και ουροποιητικού, αυξάνεται η μυική μάζα και η οστική πυκνότητα στα κάτω άκρα, βελτιώνονται οι αναπνευστικές εφεδρείες, ρυθμίζεται καλύτερα η αρτηριακή πίεση και τονώνεται η ψυχολογία του πάσχοντος.

Την ευρύτερη διάδοση της χρήσης της περιορίζουν το κόστος και η πολυπλοκότητα του εξοπλισμού, η χαμηλή ταχύτητα βάδισης (για ανεξάρτητη κίνηση σε εξωτερικούς χώρους) και ο μεγάλος χρόνος εφαρμογής και αφαίρεσης. Προσοχή χρειάζεται στον κίνδυνο πτώσης, στην πρόκληση δερματικών βλαβών στα σημεία πίεσης λόγω μειωμένης αισθητικότητας και καταγμάτων στα οστεοπορωτικά άκρα. Απαιτείται πάντοτε επίβλεψη από εκπαιδευμένο προσωπικό, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια.

Διεπαφές εγκεφάλου-υπολογιστή (BCI) και ρομποτική υποβοήθηση

Η ενσωμάτωση διεπαφών εγκεφάλου-υπολογιστή (Brain-Computer Interfaces, BCI) στην ρομποτική υποβοήθηση αποτελεί μία από τις πλέον υποσχόμενες εξελίξεις. Η κεντρική ιδέα είναι η αποκωδικοποίηση της εγκεφαλικής δραστηριότητας ώστε η πρόθεση

κίνησης του χρήστη να μεταφράζεται άμεσα σε εντολή προς το ρομποτικό σύστημα ή τον εξωσκελετό, παρακάμπτοντας την βλάβη του NM. Με τον τρόπο ο έλεγχος γίνεται άμεσα από τον εγκέφαλο του ασθενούς αντί ο εξωσκελετός να ακολουθεί ένα προκαθορισμένο πρότυπο ή τον τηλεχειρισμό.

Οι διεπαφές διακρίνονται σε *μη επεμβατικές* που βασίζονται συνήθως στο ηλεκτρο-εγκεφαλογράφημα (HEΓ) και στην νοερή απεικόνιση της κίνησης (motor imagery) και σε *επεμβατικές* που χρησιμοποιούν εμφυτευμένα (ενδοφλοιικά – ECoG) ή επισκληρίδια ηλεκτρόδια για ακριβέστερη καταγραφή. Σε μία χαρακτηριστική ανακοίνωση των Lorach H. et al, 2023 κατασκευάστηκε μία διεπαφή εγκεφάλου – νωτιαίου μυελού (Brain-Spine Interface, BSI) που περιλάμβανε δύο πλήρως εμφυτευμένα συστήματα που κατέγραφαν ασύρματα την ηλεκτροφλοιική δραστηριότητα (ECoG), αποκωδικοποιούσαν τις κινητικές προθέσεις σε πραγματικό χρόνο και διεγείραν τον οσφυοϊερό νωτιαίο μυελό για να προκαλέσουν τις αντίστοιχες κινήσεις. Το σύστημα δοκιμάστηκε σε παραπληγικό άτομο το οποίο μετά από σύντομη περίοδο εκμάθησης-προσαρμογής μπορούσε να βαδίζει με πατερίτσες όσο το BSI ήταν ενεργό, ενώ έχανε την ικανότητα βηματισμού όταν το BSI έκλεινε.

Ο ρόλος των BCI στην ρομποτική υποβοήθηση είναι διπλός : (α) λειτουργούν ως μηχανισμός ελέγχου επιτρέποντας σε άτομα με βαριά παράλυση να κινήσουν εκουσίως έναν εξωσκελετό και (β) λειτουργούν ως θεραπευτικό εργαλείο νευροαποκατάστασης αφού η ενεργός συμμετοχή του εγκεφάλου στην εκδήλωση της κίνησης σε συνδυασμό με την αισθητηριακή ανατροφοδότηση από τον εξωσκελετό, ενισχύει την λειτουργική νευροπλαστικότητα.

Πρόσφατη ανασκόπηση των Sun Z. et al. 2025, συμπεριέλαβε 9 μελέτες (2016-2024) με 109 ασθενείς από όλον τον κόσμο. Αξιολόγησε τις επιδράσεις των μη επεμβατικών BCI σε πάσχοντες από κάκωση του NM ως προς την κινητική λειτουργία, την αισθητική λειτουργία και τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής (ADL). Οι μελέτες χρησιμοποίησαν κυρίως δύο προσεγγίσεις: BCI-FES (BCI που ενεργοποιεί λειτουργικό ηλεκτρικό ερεθισμό) και BCI-MI (βασισμένο σε νοερή απεικόνιση κίνησης, motor imagery), συχνά σε συνδυασμό με άσκηση ή συμβατική αποκατάσταση. Συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, η BCI παρέμβαση επέφερε στατιστικά σημαντική βελτίωση και στους τρεις τομείς (κινητική – αισθητική λειτουργία και ADL).

Παρόμοια θετικά αποτελέσματα έδειξε και η ανασκόπηση των Ali U. et al, 2025, αλλά εδώ το υλικό ήταν περισσότερο ετερογενές αφού περιλάμβανε πάσχοντες από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και από κάκωση του ΝΜ. Επιπλέον οι μέλετες χρησιμοποιούσαν τόσο επεμβατικά όσο και μη επεμβατικά BCI. Η συγκεντρωτική ανάλυση πάντως, έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση **3,26 μονάδων** στην κλίμακα Fugl-Meyer για το άνω άκρο (FMA-UE) υπέρ των BCI παρεμβάσεων ($P < 0,001$).

Συμπερασματικά, η αποκατάσταση με BCI είναι αποτελεσματική στην κινητική βελτίωση πασχόντων από ΚΝΜ ιδίως όταν συνδυάζεται με άλλες μεθόδους (ρομποτική, FES, φυσιοθεραπεία). Παρά τις προοπτικές της, χρειάζεται μεγαλύτερος αριθμός μελετών με τυποποιημένα πρωτόκολλα, προτού καθιερωθεί ως τακτικό συμπληρωματικό εργαλείο νευροαποκατάστασης. Οι προκλήσεις της μεθόδου περιλαμβάνουν την αξιοπιστία και την ταχύτητα αποκωδικοποίησης του σήματος, την διαχείριση του «θορύβου» του ΗΕΓ, την ανάγκη εκτενούς εκπαίδευσης του χρήστη, καθώς και ζητήματα κόστους, φορητότητας και –για τις επεμβατικές διεπαφές– χειρουργικών επιπλοκών και μακροχρόνιας σταθερότητας των εμφυτευμάτων.

5.6 Εικονική πραγματικότητα και κινητική αποκατάσταση

Η *εικονική πραγματικότητα* (Virtual Reality – VR) είναι μία τεχνολογία που εμβυθίζει πλήρως τον χρήστη σε ένα τεχνητό, ψηφιακά δημιουργημένο περιβάλλον, αποκόπτοντάς τον από τον πραγματικό κόσμο. Επιτυγχάνεται με την χρήση ειδικού κράνους (Meta Quest, Oculus Rift κ.α.) και ο χρήστης βλέπει και αλληλεπιδρά με έναν εντελώς εικονικό χώρο, σαν να βρίσκεται μέσα σε αυτόν.

Η *επαυξημένη πραγματικότητα* (Augmented Reality – AR) δεν αντικαθιστά τον πραγματικό κόσμο αλλά τον εμπλουτίζει προσθέτοντας ψηφιακά στοιχεία (εικόνες, κείμενα, τρισδιάστατα αντικείμενα) πάνω στο πραγματικό περιβάλλον, τα οποία όμως είναι στατικά (δεν υπάρχει αλληλεπίδραση). Ο χρήστης εξακολουθεί να βλέπει τον γύρω του χώρο, μέσω κινητού, tablet ή ειδικών γυαλιών (π.χ. Microsoft HoloLens κ.α.).

Η *μικτή πραγματικότητα* (Mixed Reality – MR) είναι μία ενδιάμεση κατηγορία που συνδυάζει τον πραγματικό κόσμο με ψηφιακά αντικείμενα, τα οποία δεν εμφανίζονται απλώς πάνω στην εικόνα, αλλά αλληλεπιδρούν με το φυσικό περιβάλλον και τον χρήστη σε πραγματικό χρόνο. Συσκευές MR είναι η Apple Vision Pro, η Meta Quest 3S, η XReal One Pro (ελαφρά γυαλιά αντί για κράνος) και άλλες.

Οι συσκευές εικονικής πραγματικότητας που χρησιμοποιούνται στην αποκατάσταση κακώσεων του ΝΜ, ταξινομούνται με βάση τον βαθμό εμβύθισης (immersion) που προσφέρουν. Η VR περιλαμβάνει δύο τύπους συστημάτων ανάλογα με το επίπεδο εμβύθισης: (i) ημι-εμβυθιστικά ή μη-εμβυθιστικά συστήματα και (ii) εμβυθιστικά συστήματα (Miguel-Rubio A et al, 2020).

α) Μη-εμβυθιστικά και ημι-εμβυθιστικά συστήματα (non/semi-immersive)

Χρησιμοποιούν οθόνη για την προβολή του περιβάλλοντος με χαμηλό επίπεδο εμβύθισης. Συνήθως πρόκειται για εμπορικές κονσόλες βιντεοπαιχνιδιών που συνοδεύονται από κάποιο εξάρτημα ανίχνευσης της κίνησης π.χ. Nintendo Wii/ Switch, Nex Playground, Xbox Kinect (σταμάτησε η παραγωγή το 2017). Προτιμώνται για το χαμηλό κόστος και την ευκολία χρήσης (Felsberg, D. T. et al, 2025).

β) Ημι-εμβυθιστικά ιατρικά συστήματα (semi-immersive, medical-grade)

Πρόκειται για εξειδικευμένες, υψηλού κόστους πλατφόρμες που συνδυάζουν προβολή, μηχανική βάση και συστήματα καταγραφής κίνησης. Παραδείγματα είναι τα :

- CAREN (Computer Assisted Rehabilitation Environment). Εμπορικό σύστημα ανεπτυγμένο από την Motek Technologies. Διαθέτει σύστημα καταγραφής κίνησης σε πραγματικό χρόνο, μια κινητή βάση αποτελούμενη από δυναμο-πλατφόρμες (force plates) και διάδρομο. Προσφέρει 6 βαθμούς ελευθερίας για την παρακολούθηση της κίνησης κεφαλιού και σώματος, με σκοπό τη βελτίωση της βάδισης και της ισορροπίας.

- GRAIL (Gait Real-time Interactive Lab). Παρόμοιο σύστημα με διάδρομο και οθόνη για επανεκπαίδευση βάδισης (Bateni H. et al, 2024).

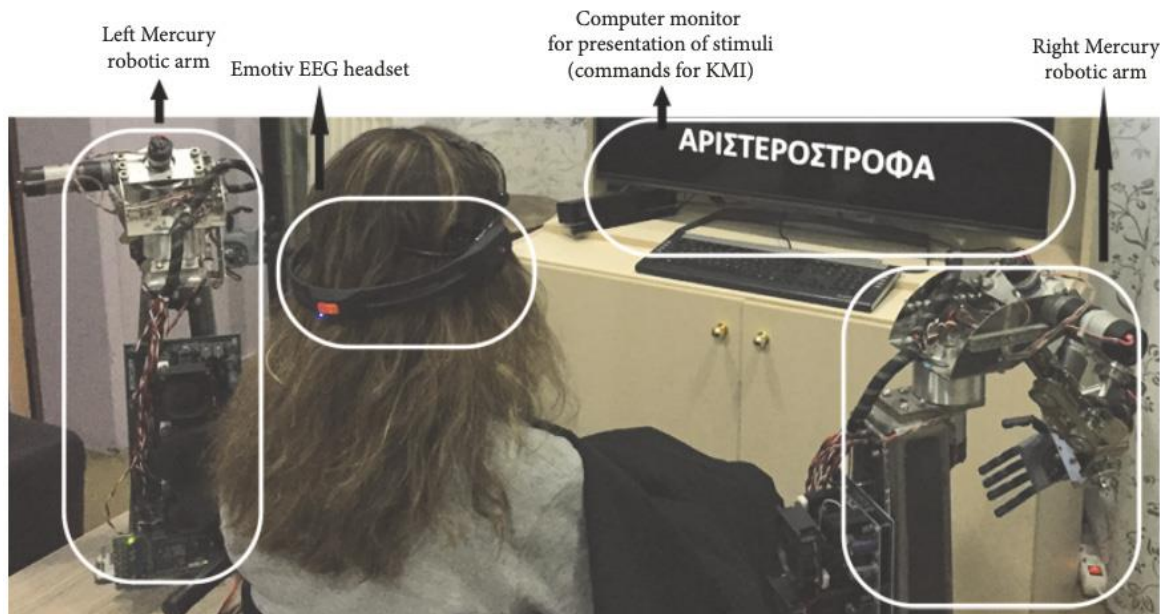
γ) Εμβυθιστικά συστήματα με κράνη

Εξαιτίας του full-face κράνους παρέχουν το υψηλότερο επίπεδο εμβύθισης. Τα πιο διαδεδομένα είναι τα Oculus / Meta Quest, Oculus Rift, HTC Vive. Οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποίησαν συσκευή Oculus λόγω χαμηλότερου κόστους και ευκολότερης εγκατάστασης. Πάνω σε αυτά τα κράνη μπορεί να τρέξουν εμπορικά λογισμικά όπως το Rehametrics VR προσφέροντας πολλές ασκήσεις αποκατάστασης και δοκιμασίες αξιολόγησης ή εφαρμογές του κάθε ερευνητικού εργαστηρίου (Moldoveanu A. et al, 2026).

δ) Υβριδικά συστήματα VR + ρομποτικής

Αρκετές πρόσφατες δημοσιεύσεις συνδυάζουν τα κράνη VR με ρομποτικά συστήματα και διεπαφές εγκεφάλου-υπολογιστή. Ένα τέτοιο υβριδικό σύστημα είναι η πλατφόρμα

NeuroSuitUp (Athanasiou A. et al, 2022), ένα τμήμα της οποίας φαίνεται στην παρακάτω εικόνα.



Πιλοτική χρήση ρομποτικών χεριών με 8 βαθμούς ελευθερίας από 30χρονη ασθενή με τετραπάρηση μετά από κάκωση στον Α6. Ο έλεγχος γίνεται μέσω ενός εμπορικού συστήματος ΗΕΓ διεπαφής (Emotiv) και μέσω κιναισθητικής νοερής απεικόνισης (KMI) (από Athanasiou A. et al, 2022)

Το NeuroSuitUp περιλαμβάνει :

α) Οπτική κινητική νοερή απεικόνιση (VMI) υπό ΗΕΓ υψηλής πυκνότητας (128 καναλιών).

β) Ρομποτικούς βραχίονες (Mercury 2.0, 8 βαθμών ελευθερίας) που ελέγχονται μέσω ασύρματου ΗΕΓ-BCI 14 καναλιών (Emotiv EPOC) με κιναισθητική νοερή απεικόνιση (KMI).

γ) Διεπαφή σώματος-μηχανής (BMI): φορετό ρομποτικό γιλέκο και γάντια για σοβαρό παιχνίδι (Serious Game). Η διεπαφή περιλαμβάνει αδρανειακούς αισθητήρες κίνησης στον κορμό και τα άνω άκρα, 14 αισθητήρες επιφανειακού ΗΜΓ (sEMG), υποβοήθηση μέσω επιφανειακής ηλεκτρικής μυϊκής διέγερσης (EMS), υπολογιστική επεξεργασία των δεδομένων και οπτικοποίηση σε περιβάλλον Unity.

δ) Μονάδα επαυξημένης πραγματικότητας (AR) με χρήση Microsoft HoloLens 2.0 στην οποία μέσω Unity θα προβάλλεται το άβαταρ για το σοβαρό παιχνίδι. Με αυτό οι συμμετέχοντες θα εκπαιδεύονται σε διάφορες κινήσεις των βραχιόνων.

Τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας της VR αποκατάστασης

Η δημοσίευση των *Nicolelis et al 2022*, συνέκρινε τη νευρολογική έκβαση μεταξύ δύο ομάδων ασθενών. Στις δύο ομάδες μετείχαν συνολικά 8 πάσχοντες με πλήρη (AIS A), χρόνια (> 6 μήνες) κάκωση θωρακικής μοίρας NM (παραπληγία). Το θεραπευτικό πρωτόκολλο της πρώτης ομάδας είχε μόνο εντατική υποβοηθούμενη βαδιστική άσκηση σε συνεδρίες της μιάμισης ώρας, με συχνότητα 2 φορές την εβδομάδα, για διάστημα 14 εβδομάδων. Η δεύτερη ομάδα είχε το ίδιο πρωτόκολλο αλλά επιπλέον και μία τρίτη συνεδρία κάθε εβδομάδα που συνδύαζε την χρήση μη επεμβατικού BMI (HEΓ 16 καναλιών), εμβυθιστική εικονική πραγματικότητα με χρήση Oculus Rift και απτική ανατροφοδότηση.

Τα αποτελέσματα έδειξαν σταθερή βελτίωση και στις δύο ομάδες αλλά μεγαλύτερη στην ομάδα που συνδύαζε την VR αποκατάσταση. Βελτιώθηκε το κινητικό σκορ κάτω άκρων (LEMS) και διάφορες παράμετροι της αισθητικότητας (νυγμός, απτική αίσθηση, ιδιοδεκτικότητα). Τρεις από τους 4 μετέχοντες στην ομάδα VR βελτιώθηκαν από AIS A σε AIS C. Το ίδιο συνέβη μόνο σε έναν από τους τέσσερις της ομάδας συμβατικής αποκατάστασης.

Οι συγγραφείς αναγνωρίζουν τους περιορισμούς των συμπερασμάτων τους. Το δείγμα ήταν πολύ μικρό (8 άτομα), η βελτίωση της αισθητικότητας ήταν υπαρκτή αλλά όχι στατιστικά σημαντική σε σχέση με την περίοδο πριν την έναρξη των συνεδριών, οι βελτιώσεις στα σκορ δεν μεταφράστηκαν σε λειτουργική βελτίωση της βάδισης.

Η συστηματική ανασκόπηση των *De Araujo et al, 2019* συμπεριέλαβε 25 μελέτες με 482 συμμετέχοντες. Οι μελέτες χρησιμοποίησαν ποικιλία συσκευών VR με διαφορετικά πρωτόκολλα, με προοπτική την βελτίωση της κινητικής λειτουργίας, των δεξιοτήτων οδήγησης, της ισορροπίας, της αερόβιας λειτουργίας και του πόνου, καθώς και της ψυχολογικής κατάστασης. Στην πλειονότητα των μελετών διαπιστώθηκαν σημαντικά θετικές επιδράσεις στην αερόβια λειτουργία, την ισορροπία, το επίπεδο πόνου, την ανάκτηση της κινητικής λειτουργίας και την ψυχική διάθεση. Ως προς την ασφάλεια δεν αναφέρθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Λίγοι συμμετέχοντες εμφάνισαν παροδικό μυοσκελετικό πόνο, κόπωση, δυσκολία συγκέντρωσης ή αίσθημα ναυτίας. Οι συγγραφείς παρατηρούν ότι οι περισσότερες μελέτες εξέτασαν την VR σε συνδυασμό με συμβατική αποκατάσταση, υποδηλώνοντας ότι η VR αποτελεί σημαντικό βοηθητικό εργαλείο και όχι υποχρεωτικά καλύτερη εναλλακτική επιλογή.

Η ανασκόπηση των Scalise et al, 2024 συμπεριέλαβε 46 μελέτες της περιόδου 2010-2024, αξιολογώντας 652 ασθενείς. Οι τεχνολογίες VR κατηγοριοποιήθηκαν σε εμβυθιστική (18 άρθρα), ημι- εμβυθιστική (10), μη- εμβυθιστική (13) ενώ 5 δημοσιεύσεις αφορούσαν συνδυασμό VR με συστήματα BMI/BCI. Ο μέσος συνολικός χρόνος της VR αποκατάστασης ήταν 60,44 ώρες ανά ασθενή, δηλαδή περίπου 13-14 εβδομάδες με τρεις συνεδρίες της μιάμισης ώρας κάθε εβδομάδα.

Τα αποτελέσματα έδειξαν :

α) Σημαντική βελτίωση στην μυική δύναμη του άνω άκρου, αλλά χωρίς ιδιαίτερη βελτίωση στην επιδεξιότητα της άκρας χειρός.

β) Πολύ σημαντική βελτίωση στην κινητικότητα κάτω άκρων, στην ισορροπία, την βάδιση και την καθιστή ισορροπία. Στο 70% των δοκιμασιών η VR αποκατάσταση είχε καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με την συμβατική.

γ) Σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα στις κλίμακες του νευροπαθητικού πόνου.

δ) Θετική επίπτωση σε παραμέτρους όπως η ψυχική διάθεση, η δεξιότητα οδήγησης, η ανεξαρτησία στην καθημερινή ζωή. Απουσία παρενεργειών.

Συνοψίζοντας, οι δημοσιεύσεις συγκλίνουν σε ορισμένες βασικές διαπιστώσεις:

i) Καλύτερα αποτελέσματα προκύπτουν από τον συνδυασμό της VR αποκατάστασης με ρομποτική, FES, BCI ή συμβατική θεραπεία, παρά με την μεμονωμένη χρήση.

ii) Η παιγνιοποίηση, η εμβύθιση και η ανατροφοδότηση παρακινούν τον συμμετέχοντα και ενισχύουν την προσήλωση και την επαναληψιμότητα, παράγοντες σημαντικούς για την νευροπλαστικότητα.

iii) Παρατηρούνται θετικά αποτελέσματα (αν και όχι πάντα στατιστικά σημαντικά) στην κινητική, την αισθητική λειτουργία και την ψυχική διάθεση, χωρίς αναφορές επιδείνωσης.

iv) Ελάχιστες ή καθόλου σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συνολικά, η βιβλιογραφία υποστηρίζει τη χρήση της VR — και ευρύτερα των συγκλινουσών ρομποτικών τεχνολογιών (Nizam K. et al, 2021) — ως σημαντικό συμπληρωματικό εργαλείο νευροαποκατάστασης, αλλά η τεκμηριωμένη ενσωμάτωσή της στην κλινική πρακτική θα απαιτήσει μεγαλύτερες, τυχαιοποιημένες μελέτες με τυποποιημένα πρωτόκολλα και σαφή αναφορά χρονικής διάρκειας της αποκτάστασης και μεγέθους επίδρασης.

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

6.1 Σύνοψη των κεντρικών ευρημάτων

Η εργασία αυτή ξεκίνησε από την βιβλιογραφική διαπίστωση ότι όλοι οι πάσχοντες από κάκωση του νωτιαίου μυελού θα παρατηρήσουν κάποιον βαθμό βελτίωσης της κατάστασής τους σε σύγκριση με την αρχική κλινική εκτίμηση (Taccola G. et al, 2018). Αυτό συνήθως συμβαίνει τους πρώτους τρεις μήνες μετά την βλάβη, αλλά βελτιώσεις είναι δυνατόν να παρατηρηθούν έως και περισσότερο από ένα έτος μετά τον τραυματισμό (Fawcett JW et al, 2007). Αρκετές είναι επίσης οι δημοσιεύσεις που αναφέρουν ότι σημαντικό ποσοστό των πλήρων κατά AIS κακώσεων του NM (AIS A), διατηρούν σιωπηλές κινητικές ή αισθητηριακές οδούς (Wrigley PJ et al, 2018). Επομένως ούτε το χρονικό κριτήριο (η χρονική απόσταση από την βλάβη), ούτε η κλινική ταξινόμηση κατά AIS μπορούν να αποτυπώσουν επαρκώς την βιολογική ετερογένεια που χαρακτηρίζει τους πάσχοντες από χρόνια κάκωση του νωτιαίου μυελού.

Η ανασκόπηση της παθολογολογίας περιέγραψε το ότι η KNM δεν είναι ένα στιγμιαίο συμβάν αλλά μια δυναμική διεργασία. Η πρωτογενής μηχανική βλάβη πυροδοτεί μία αλυσίδα δευτερογενών μηχανισμών —ισχαιμία, οξειδωτικό στρες, εκλυτική τοξικότητα, φλεγμονώδη διήθηση, απόπτωση, απομυελίνωση και τελικά σχηματισμό γλοιακής ουλής— οι οποίοι εξελίσσονται με ρυθμό που διαφέρει σημαντικά από ασθενή σε ασθενή. Η αναφορά στα υπάρχοντα υπολογιστικά και θεωρητικά μοντέλα επιβεβαίωσε ότι, ενώ διαθέτουμε αξιόπιστες περιγραφές των επιμέρους διεργασιών (μοντέλα φλεγμονής, ουλοποίησης, αναγέννησης), απουσιάζει ένα ενοποιητικό πλαίσιο που να μεταφράζει τα συμπεράσματα σε κλινικά αξιοποιήσιμη ταξινόμηση του κάθε ασθενούς.

Το μοντέλο του Βιολογικού Προφίλ (ΒΠ) προτείνεται σαν ένα τέτοιο πλαίσιο. Ορίζει τέσσερις μετρήσιμες βιολογικές παραμέτρους: το Φλεγμονώδες Φορτίο (Inflammatory Burden – IB), τον Δείκτη Αξονικής Βλάβης (Axonal Injury Index – AII), την Ωριμότητα της Γλοιακής Ουλής (Scar Maturation Index – SMI) και το Αποθεματικό Νευροπλαστικότητας (Neuroplasticity Reserve – NPR). Καθεμία από αυτές ελέγχεται από συγκεκριμένα και κλινικά προσβάσιμα εργαλεία αξιολόγησης —απεικονιστικά (T2 hyperintensity extent και BASIC score, DWI, DTI), ορολογικά (NfL, GFAP, δείκτες φλεγμονής) και ηλεκτροφυσιολογικά (MEPs, SSEPs, fMRI φλοιικής αναδιοργάνωσης).

Με δυαδική κατηγοριοποίηση των τεσσάρων παραμέτρων προκύπτουν θεωρητικά δεκαέξι συνδυασμοί. Η εφαρμογή τεσσάρων κανόνων αποκλεισμού, καθένας από τους οποίους θεμελιώνεται σε γνωστές βιολογικές αλληλεξαρτήσεις, περιορίζει τους συνδυασμούς σε οκτώ βιολογικά αποδεκτά προφίλ. Κάθε ένα περιγράφει μια διαφορετική παθολογολογική κατάσταση —από την Οξεία τοξική δράση (ΒΠ4) έως τη Δομική αποδιοργάνωση ΒΠ16)— και αντιστοιχίζεται σε συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική.

Το κεντρικό θεώρημα του μοντέλου είναι ότι η θεραπευτική επιλογή και η προσδοκώμενη ανταπόκριση καθορίζονται από τον συνδυασμό των βιολογικών παραμέτρων και όχι από το χρονικό κριτήριο ή την κλινική ταξινόμηση του πάσχοντος. Δύο ασθενείς που βρίσκονται στην ίδια χρονική απόσταση από την κάκωση μπορεί να ανήκουν σε διαφορετικά προφίλ και αντιστρόφως, το ίδιο προφίλ μπορεί να εμφανιστεί σε διαφορετικά χρονικά σημεία. Το μοντέλο παράγει έτσι ελέγξιμες προβλέψεις: ασθενείς με ΒΠ11 (Αναγεννητική επιδεκτικότητα) αναμένεται να ωφεληθούν περισσότερο από αναγεννητικές παρεμβάσεις σε σχέση με ασθενείς με ΒΠ12 (Λειτουργική αδράνεια), παρά την παρόμοια τιμή των IB, AII και SMI. Ασθενείς με ΒΠ13 (Ατελής βλάβη με NPR) θα αποκριθούν καλύτερα στον επισκληρίδιο ηλεκτρικό ερεθισμό από ασθενείς με ΒΠ14 (Αναστρέψιμος φραγμός), παρά τον κοινό υψηλό SMI. Σε αμφότερες τις περιπτώσεις, η παράμετρος που διαφέρει είναι το NPR.

Η ανασκόπηση της αποκατάστασης και της νευροπλαστικότητας επιβεβαιώνει τη λειτουργική συνέπεια αυτού του ευρήματος. Καμία αναγεννητική θεραπεία δεν διαθέτει σήμερα πλήρη ρυθμιστική έγκριση για την αποκατάσταση της νευρολογικής λειτουργίας (Ivanova, 2025 / Kawaguchi, 2026). Αντίθετα, οι τεχνολογίες που έχουν τεκμηριώσει κλινικό όφελος —επισκληρίδιος ηλεκτρικός ερεθισμός, ρομποτικά εξωσκελετικά συστήματα, διεπαφές εγκεφάλου-υπολογιστή, εικονική πραγματικότητα— αλλά και η συμβατική εντατική αποκατάσταση, δρουν μέσω της αξιοποίησης ή της ενεργοποίησης του υπολειπόμενου νευρωνικού δυναμικού (Yu Shengyuan, 2024 / Lorach et al., 2023). Δεν είναι τυχαίο ότι η αποκατάσταση και η νευροπλαστικότητα κατέχουν κεντρική θέση ως θεραπευτική παρέμβαση, σε πέντε από τα οκτώ προφίλ του μοντέλου. Η αναγνώριση του NPR ως αυτόνομης, μετρήσιμης παραμέτρου αποτελεί επομένως τη λειτουργικά πιο σημαντική συνεισφορά του μοντέλου.

6.2 Η θέση του μοντέλου Βιολογικού Προφίλ στο επιστημονικό πλαίσιο

Το προτεινόμενο μοντέλο δεν προτίθεται να λειτουργήσει ανταγωνιστικά προς τα υπάρχοντα συστήματα ταξινόμησης αλλά συμπληρωματικά. Το χρονικό κριτήριο διατηρεί την πλήρη ισχύ του στην οξεία φάση: η σύσταση για χειρουργική αποσυμπίεση εντός 24 ωρών παραμένει ισχυρή και ουδόλως αμφισβητείται (Badhiwala et al., 2021/ Fehlings et al., 2020). Πράγματι, το ΒΠ4 (Οξεία τοξική δράση) του μοντέλου αντιστοιχεί ακριβώς σε αυτήν την χρονική φάση και συστήνει τις καθιερωμένες πρακτικές της οξείας διαχείρισης. Η αξία του μοντέλου εντοπίζεται κυρίως στην ενδιάμεση και χρόνια φάση, όπου το χρονικό κριτήριο εξαντλεί την προβλεπτική του ικανότητα και εμφανίζεται η βιολογική ανομοιογένεια. Όσον αφορά την κλίμακα AIS, αυτή αποτελεί εργαλείο περιγραφής του λειτουργικού αποτελέσματος και ταξινομεί τον ασθενή με βάση το τι μπορεί να κάνει. Το μοντέλο του ΒΠ αποτελεί εργαλείο περιγραφής του βιολογικού δυναμικού: ταξινομεί τον ασθενή με βάση το τι μπορεί να αποκτήσει.

Το μοντέλο εντάσσεται στην προσπάθεια ανάπτυξης βιοδεικτών για την KNM και προτείνει έναν τρόπο οργάνωσής τους. Οι υπάρχουσες μελέτες βιοδεικτών εξετάζουν συνήθως έναν δείκτη μεμονωμένα και συσχετίζουν τις τιμές του με την έκβαση (Bazarian JJ et al, 2018). Το μοντέλο προτείνει ότι η προγνωστική πληροφορία δεν βρίσκεται στον κάθε δείκτη χωριστά αλλά στον συνδυασμό των τεσσάρων τιμών.

Τέλος, το μοντέλο έχει χρησιμότητα στον σχεδιασμό κλινικών δοκιμών. Ένα από τα πιθανά αίτια των ασαφών αποτελεσμάτων πολλών δημοσιεύσεων είναι η βιολογική ανομοιογένεια των συμμετεχόντων. Η ένταξη ομοιογενούς ως προς το βιολογικό προφίλ υποπληθυσμού σε αυτές, θα μπορούσε να αυξήσει σημαντικά την ισχύ τους.

6.3 Περιορισμοί του μοντέλου

Οι περιορισμοί του μοντέλου είναι αρκετοί και δεν θα πρέπει να υποβαθμιστούν.

Το μοντέλο αποτελεί θεωρητική κατασκευή βασισμένη σε βιβλιογραφική ανασκόπηση και σε κανόνες της φυσιολογίας. Δεν έχει ελεγχθεί στην κλινική πράξη σε καμία σειρά ασθενών. Οι προβλέψεις που διατυπώνει, δεν έχουν ελεγχθεί. Στην τρέχουσα μορφή του το μοντέλο αποτελεί ερευνητική υπόθεση και όχι κλινικό εργαλείο.

Η δυαδική κατηγοριοποίηση των παραμέτρων συνιστά μεθοδολογική απλούστευση. Τόσο το φλεγμονώδες φορτίο όσο και οι υπόλοιπες τρεις παράμετροι κατανέμονται σε

συνεχές φάσμα τιμών. Η επιλογή του ορίου που διαχωρίζει τις «υψηλές» από τις «χαμηλές» τιμές είναι εμπειρική. Για ορισμένους δείκτες όπως το BASIC score υπάρχει βιβλιογραφική στήριξη, ενώ για άλλους γ(τιμές NfL, βαθμός φλοιικής αναδιοργάνωσης στη fMRI) δεν έχουν καθοριστεί διεθνώς αποδεκτά όρια. Η ενδεχόμενη εξέλιξη του μοντέλου προς τις τρεις βαθμίδες (χαμηλή–ενδιάμεση–υψηλή) θα αύξανε την ακρίβεια εις βάρος όμως της απλότητας που το καθιστά ευκολότερα εφαρμόσιμο.

Η προσβασιμότητα στις εξετάσεις δεν είναι πάντοτε εύκολη. Οι ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες (MEPs, SSEPs) και η κλασική μαγνητική τομογραφία είναι ευρέως διαθέσιμα αλλά εξετάσεις όπως η μαγνητική δεσμιδογραφία (Diffusion Tensor Imaging – DTI), η μέτρηση του NfL στο ENY και ιδίως η fMRI φλοιικής αναδιοργάνωσης απαιτούν ειδικό εξοπλισμό, πρωτόκολλα και προσωπικό.

Κάποιοι από τους κανόνες αποκλεισμού μπορούν να διατυπωθούν με βεβαιότητα, ενώ άλλοι χαρακτηρίζονται ως «πολύ ασυνήθιστοι». Ωστόσο το «πολύ ασυνήθιστο» δεν σημαίνει και «ανύπαρκτο». Σε περιπτώσεις συριγγομυελίας ή συμφύσεων του NM (spinal cord tethering) έχει περιγραφεί χρόνια, χαμηλού βαθμού υπολειπόμενη φλεγμονή που συνυπάρχει με εκτεταμένη ουλοποίηση (Carone C. et al, 2025), κάτι φαινομενικά αντιτίθεται στον κανόνα B (μη συμβατά τα IB=Y και SMI=Y – ωστόσο η συγκεκριμένη δημοσίευση μιλά για εκτεταμένη ουλοποίηση ενώ τα δικά μας κριτήρια της ώριμης ουλής είναι διαφορετικά (σχηματισμός σταθερής κυστικής κοιλότητας)). Επομένως θα μπορούσαν να υπάρχουν σπάνια βιολογικά προφίλ που δεν περιγράφονται από το μοντέλο.

Το μοντέλο δεν ενσωματώνει το επίπεδο της βλάβης στις παραμέτρους του. Θα πρέπει να την αξιολογούμε ως σημαντικό ανεξάρτητο συντελεστή. Δύο ασθενείς με ίδιες τιμές παραμέτρων, εκ των οποίων ο ένας έχει αυχενική βλάβη στο A4 και ο άλλος θωρακική στο Θ10, ταξινομούνται μεν στο ίδιο βιολογικό προφίλ, αλλά έχουν ριζικά διαφορετική λειτουργική προοπτική και διαφορετικούς θεραπευτικούς στόχους.

Το βιολογικό προφίλ δεν είναι στατική οντότητα. Ο ίδιος ασθενής μεταβαίνει από το ένα προφίλ στο άλλο καθώς εξελίσσονται οι παθοφυσιολογικές διεργασίες. Η αξιολόγηση βάσει του μοντέλου προϋποθέτει επομένως επαναλαμβανόμενες μετρήσεις και όχι εφάπαξ χαρακτηρισμό. Ωστόσο, το μοντέλο δεν ορίζει τη συχνότητα επανεκτίμησης, ούτε προβλέπει τους τρόπους μεταβολής των προφίλ. Δεν γνωρίζουμε, για παράδειγμα, αν η μετάβαση από το προφίλ 11 (X-Y-X-Y/ Επιδεκτικότητα αναγέννησης) στο προφίλ 14

(X-X-Y-X / Αναστρέψιμος φραγμός) είναι αναπόφευκτη ή αν μπορεί να ανασταλεί, ούτε πόσος χρόνος μεσολαβεί συνήθως.

6.4 Μελλοντικές κατευθύνσεις

Οι περιορισμοί που προαναφέρθηκαν υποδεικνύουν τα επόμενα βήματα.

Αρχικά χρειάζεται η αναδρομική επικύρωση του μοντέλου. Θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για αυτό διεθνείς βάσεις δεδομένων ασθενών με KNM, οι οποίες συχνά περιλαμβάνουν απεικονιστικά και ηλεκτροφυσιολογικά δεδομένα που θα επέτρεπαν την εκ των υστέρων διαμόρφωση των προφίλ των συμμετεχόντων. Μία τέτοια προσπάθεια θα έλεγχε άμεσα τις δύο βασικές προβλέψεις του μοντέλου: (α) ότι τα οκτώ προφίλ όντως εμφανίζονται στην πράξη, ενώ οι οκτώ αποκλεισμένοι συνδυασμοί απουσιάζουν ή είναι σπάνιοι και (β) ότι το προφίλ προβλέπει τη λειτουργική έκβαση καλύτερα από τη χρονική απόσταση από την κάκωση.

Τα κατώφλια διαχωρισμού των παραμέτρων θα πρέπει να επανεκτιμηθούν μετά την κλινική εφαρμογή του μοντέλου με χρήση στατιστικών τεχνικών.

Αξιολόγηση των δεικτών που καθορίζουν τις παραμέτρους και ίσως αντικατάστασή τους από άλλους αμεσότερα διαθέσιμους, που πιθανόν να εμφανιστούν στο μέλλον.

Αξιοποίηση της μηχανικής μάθησης. Ένα σύστημα τεσσάρων δυαδικών παραμέτρων αποτελεί στην ουσία μια δραστική συμπίεση πολυδιάστατων δεδομένων. Αλγόριθμοι μη επιβλεπόμενης μάθησης, εφαρμοζόμενοι στο σύνολο των διαθέσιμων απεικονιστικών, ορολογικών και ηλεκτροφυσιολογικών δεδομένων, θα μπορούσαν να πετύχουν ομαδοποίηση χωρίς προκαθορισμένες υποθέσεις. Η σύγκριση αυτών των ομάδων με τα οκτώ θεωρητικά προφίλ του μοντέλου θα αποτελούσε έναν εξαιρετικά αποτελεσματικό έλεγχο: η σύγκλιση θα ενίσχυε πολύ την αξιοπιστία του μοντέλου, ενώ η απόκλιση θα υποδείκνυε τις κατευθύνσεις αναθεώρησής του.

Σχεδιασμός κλινικών δοκιμών με βάση το μοντέλο του βιολογικού προφίλ. Μια μελέτη του επισκληρίδιου ηλεκτρικού ερεθισμού (EES) που θα ενέτασσε αποκλειστικά ασθενείς με προφίλ 13 και 15 (υψηλό NPR) και θα τους συνέκρινε με ασθενείς του προφίλ 16 (χαμηλό NPR), θα έλεγχε ταυτόχρονα την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης και την προγνωστική εγκυρότητα του μοντέλου.

Τέλος κάποια τροποποιημένη μορφή του μοντέλου θα μπορούσε να δοκιμαστεί και σε άλλες παθήσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος όπου συνυπάρχουν φλεγμονή, βλάβη νευραξόνων, αντιδραστική γλοιώση και υπολειπόμενη νευροπλαστικότητα, όπως είναι το

ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η τραυματική εγκεφαλική κάκωση ή η προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση.

6.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η τραυματική κάκωση του νωτιαίου μυελού παραμένει μία από τις πλέον σοβαρές και δυσίατες νευρολογικές καταστάσεις, με βαρύ κλινικό, ψυχολογικό και κοινωνικοοικονομικό αντίκτυπο. Οι θεραπευτικές δυνατότητες παρά την εκθετική αύξηση της ερευνητικής δραστηριότητας, παραμένουν περιορισμένες. Η παρούσα εργασία δεν επιχείρησε να προτείνει κάποια νέα αντιμετώπιση, αλλά έναν διαφορετικό τρόπο ταξινόμησης των ασθενών, ο οποίος φιλοδοξεί να καταστήσει τις υπάρχουσες και τις μελλοντικές θεραπείες αποτελεσματικότερα στοχευμένες.

Το βασικό επιχείρημα που αναπτύχθηκε είναι ότι η χρονική απόσταση από την κάκωση, αν και πολύτιμη στην διαχείριση της οξείας φάσης, δεν μπορεί να εκφράσει το βιολογικό δυναμικό του ασθενούς στη ενδιάμεση και την χρόνια φάση. Η αντικατάστασή του χρονικού κριτηρίου από ένα σύστημα τεσσάρων μετρήσιμων βιολογικών παραμέτρων —Φλεγμονώδες Φορτίο, Δείκτης Αξονικής Βλάβης, Ωριμότητα Γλοιακής Ουλής και Αποθεματικό Νευροπλαστικότητα— παράγει οκτώ βιολογικά προφίλ, καθένα από τα οποία αντιστοιχεί σε διακριτή θεραπευτική στρατηγική και παράγει ελέγξιμες προβλέψεις για τα αποτελέσματά της.

Από τις τέσσερις παραμέτρους, το Αποθεματικό Νευροπλαστικότητα (NPR) αναδεικνύεται ως η πλέον καθοριστική για τη θεραπευτική απόφαση, καθώς διαφοροποιεί προφίλ που κατά τα άλλα ταυτίζονται και καθορίζει αν οι διαθέσιμες σήμερα παρεμβάσεις —εντατική αποκατάσταση, επισκληρίδιος ηλεκτρικός ερεθισμός, νευροτροποποίηση, ρομποτική υποβοήθηση— έχουν βιολογικό υπόστρωμα για να δράσουν. Η διαπίστωση αυτή συμφωνεί με το εύρημα ότι όλες οι κλινικά τεκμηριωμένες παρεμβάσεις αποκατάστασης λειτουργούν μέσω της νευροπλαστικότητας και όχι μέσω της αναγέννησης.

Το μοντέλο επιδιώκει να λειτουργήσει συμπληρωματικά προς την κλινική αξιολόγηση κατά AIS και να προσφέρει ένα πλαίσιο για την καλύτερη ομαδοποίηση των ασθενών σε κλινικές δοκιμές —έναν τομέα όπου η βιολογική ανομοιογένεια των συμμετεχόντων ενδέχεται να συγκαλύψει πραγματικά θεραπευτικά οφέλη.

Παραμένει, ωστόσο, ένα θεωρητικό μοντέλο. Δεν έχει επικυρωθεί από κάποια κλινική μελέτη, τα κατώφλια των παραμέτρων του είναι συμβατά με βιβλιογραφικά δεδομένα αλλά δεν έχουν επιβεβαιωθεί στην κλινική πράξη και ορισμένοι από τους κανόνες

αποκλεισμού του επιδέχονται κάποιες εξαιρέσεις. Η πρόθεσή του δεν είναι να θεωρηθεί απολύτως ορθό, αλλά να είναι ελέγξιμο. Η επόμενη απαραίτητη φάση είναι η αναδρομική εφαρμογή του σε υπάρχοντα δεδομένα και εφόσον τα ευρήματα το υποστηρίζουν, ο σχεδιασμός μιάς προοπτικής μελέτης επικύρωσης.

Εάν το μοντέλο του Βιολογικού Προφίλ ή κάποια αναθεωρημένη εκδοχή του, καταφέρει να αποτυπώσει με ακρίβεια το ποιός ασθενής μπορεί να ωφεληθεί και από ποιά παρέμβαση, θα έχει συμβάλει ουσιαστικά στην εξατομικευμένη αντιμετώπιση της κάκωσης του νωτιαίου μυελού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Aarabi, Bizhan MD; Sansur, Charles A. MD; Ibrahimi, David M. MD et al. Intramedullary Lesion Length on Postoperative Magnetic Resonance Imaging is a Strong Predictor of ASIA Impairment Scale Grade Conversion Following Decompressive Surgery in Cervical Spinal Cord Injury. *Neurosurgery* 80(4):p 610-620, April 2017. DOI: 10.1093/neuros/nyw053

Adeoye O et al. Recommendations for the Establishment of Stroke Systems of Care: A 2019 Update. *Stroke*. 2019;50(7):e187-e210. doi: 10.1161/STR.0000000000000173

Ahuja CS, Nori S, et al. Traumatic Spinal Cord Injury-Repair and Regeneration. *Neurosurgery*. 2017 Mar 1;80(3S):S9-S22. doi: 10.1093/neuros/nyw080. PMID: 28350947.

Ahuja, C., Wilson, J., Nori, S. *et al.* Traumatic spinal cord injury. *Nat Rev Dis Primers* 3, 17018 (2017). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.18>

Ali, U., Khan, J. A., Ahsan, M. T., Altaf, B., Azreen, S., Alamu, O. S., & Rana, M. S. (2025). Brain-computer interfaces in the rehabilitation of stroke and spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis of clinical efficacy. *Cureus*, 17(10), e94833. <https://doi.org/10.7759/cureus.94833>

Alizadeh A, Dyck SM and Karimi-Abdolrezaee S (2019) Traumatic Spinal Cord Injury: An Overview of Pathophysiology, Models and Acute Injury Mechanisms. *Front. Neurol.* 10:282. doi: 10.3389/fneur.2019.00282

Alvarez Z., Stupp S.I. *et al.* Bioactive scaffolds with enhanced supramolecular motion promote recovery from spinal cord injury. *Science* 374, 848-856 (2021). DOI: [10.1126/science.abh3602](https://doi.org/10.1126/science.abh3602)

Anderson MA, O'Shea TM, Burda JE, Ao Y, Barlatey SL, Bernstein AM, Kim JH, James ND, Rogers A, Kato B, Wollenberg AL, Kawaguchi R, Coppola G, Wang C, Deming TJ, He Z, Courtine G, Sofroniew MV. Required growth facilitators propel axon regeneration across complete spinal cord injury. *Nature*. 2018 Sep;561(7723):396-400. doi: 10.1038/s41586-018-0467-6. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30158698; PMCID: PMC6151128.

Anderson, M.A., Squair, J.W., Gautier, M. et al. Natural and targeted circuit reorganization after spinal cord injury. *Nat Neurosci* 25, 1584–1596 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01196-1>

André-Obadia N, Hodaj H, Hodaj E. et al , Better Fields or Currents? A Head-to-Head Comparison of Transcranial Magnetic (rTMS) Versus Direct Current Stimulation (tDCS) for Neuropathic Pain, *Neurotherapeutics*, 20, 207-219

Anwar MA, Al Shehabi TS and Eid AH (2016) Inflammogenesis of Secondary Spinal Cord Injury. *Front. Cell. Neurosci.* 10:98. doi: 10.3389/fncel.2016.00098

Arroyo-Fernández, R., Menchero-Sánchez, R., Pozuelo-Carrascosa, D. P., Romay-Barrero, H., Fernández-Maestra, A., & Martínez-Galán, I. (2024). Effectiveness of Body Weight-Supported Gait Training on Gait and Balance for Motor-Incomplete Spinal Cord Injuries: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 13(4), 1105. <https://doi.org/10.3390/jcm13041105>

Aslan SC, Legg Ditterline BE, Park MC, Angeli CA, Rejc E, Chen Y, Ovechkin AV, Krassioukov A, Harkema SJ. Epidural Spinal Cord Stimulation of Lumbosacral Networks Modulates Arterial Blood Pressure in Individuals With Spinal Cord Injury-Induced Cardiovascular Deficits. *Front Physiol.* 2018 May 18;9:565. doi: 10.3389/fphys.2018.00565. PMID: 29867586; PMCID: PMC5968099.

Assinck P, Duncan GJ, Hilton BJ, Plemel JR, Tetzlaff W. Cell transplantation therapy for spinal cord injury. *Nat Neurosci.* 2017 Apr 25;20(5):637-647. doi: 10.1038/nn.4541. PMID: 28440805.

Athanasίου A, Mitsopoulos K, Praftsiotis A, Astaras A, Antoniou P, Pandria N, Petronikolou V, Kasimis K, Lyssas G, Terzopoulos N, Fiska V, Kartsidis P, Savvidis T, Arvanitidis A, Chasapis K, Moraitopoulos A, Nizamis K, Kalfas A, Iakovidis P, Apostolou T, Magras I, Bamidis P. *Neurorehabilitation Through Synergistic Man-Machine Interfaces Promoting Dormant Neuroplasticity in Spinal Cord Injury: Protocol for a Nonrandomized Controlled Trial*, *JMIR Res Protoc* 2022;11(9):e41152 URL: <https://www.researchprotocols.org/2022/9/e41152> , DOI: 10.2196/41152

Badhiwala JH, Wilson JR et al. The influence of timing of surgical decompression for acute spinal cord injury: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Neurology.* 2021;20(2):117–126.

Bateni H, Carruthers J, Mohan R, Pishva S. Use of Virtual Reality in Physical Therapy as an Intervention and Diagnostic Tool. *Rehabil Res Pract.* 2024 Jan 25;2024: 1122286. doi: 10.1155/2024/1122286. PMID: 38304610; PMCID: PMC10834096.

Bazarian JJ, Biberthaler P, Welch RD, et al. Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study. *Lancet Neurol.* 2018;17(9):782-789.

Bigford GE, Garshick E. Systemic inflammation after spinal cord injury: A review of biological evidence, related health risks, and potential therapies. *Curr Opin Pharmacol.* 2022 Dec;67:102303. doi: 10.1016/j.coph.2022.102303. Epub 2022 Oct 4. PMID: 36206621; PMCID: PMC9929918.

Bin L, Wang X, Jiatong H, Donghua F, Qiang W, Yingchao S, Yiming M and Yong M (2023) The effect of robot-assisted gait training for patients with spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *Front. Neurosci.* 17:1252651. doi: 10.3389/fnins.2023.1252651

Bradbury EJ, Burnside ER. Moving beyond the glial scar for spinal cord repair. *Nat Commun.* 2019 Aug 28;10(1):3879. doi: 10.1038/s41467-019-11707-7. PMID: 31462640; PMCID: PMC6713740.

Capone C, Bratelj D, Stalder S, Jaszczuk P, Rudnick M, Verma RK, Pötzel T, Fiechter M. Posttraumatic Spinal Cord Tethering and Syringomyelia: A Retrospective Investigation of Patients With Progressive Disease and Surgical Revisions. *Int J Spine Surg.* 2025 May 12;19(2):216-223. doi: 10.14444/8716. PMID: 39779250; PMCID: PMC12230300.

Cappello L, Meyer JT, Galloway KC, Peisner JD, Granberry R, Wagner DA, Engelhardt S, Paganoni S, Walsh CJ. Assisting hand function after spinal cord injury with a fabric-based soft robotic glove. *J Neuroeng Rehabil.* 2018 Jun 28;15(1):59

Celik, E., Erhan, B., Gunduz, B. *et al.* The effect of low-frequency TENS in the treatment of neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* **51**, 334–337 (2013). <https://doi.org/10.1038/sc.2012.159>

Chantanachai T, Apiworajirawit I, Klamruen P, Aneksan B, Auvichayapat P, Lackmy-Vallée A, Klomjai W. Tele-rehabilitation using transcranial direct current stimulation combined with exercise in people with spinal cord injury: a randomized controlled trial. *J Rehabil Med.* 2025 May 7;57:jrm42353. doi: 10.2340/jrm.v57.42353. PMID: 40331505; PMCID: PMC12067987.

Chu J, Glinsky JV et al, How much and what type of exercises and training were provided to people with spinal cord injury as part of usual physiotherapy and occupational

therapy in the SCI-MT Trial? *Spinal Cord*. 2026 Apr;64(4):317-323. doi: 10.1038/s41393-026-01180-7. Epub 2026 Feb 27. PMID: 41760789; PMCID: PMC13065470.

Clifford, T., Finkel, Z., Rodriguez, B., Joseph, A., & Cai, L. (2023). Current Advancements in Spinal Cord Injury Research—Glial Scar Formation and Neural Regeneration. *Cells*, 12(6), 853. <https://doi.org/10.3390/cells12060853>.

ClinicalTrials.gov ID NCT05965700, NVG-291 in Spinal Cord Injury Subjects.

Colombo, G., Joerg, M., Schreier, R., & Dietz, V. (2000). Treadmill training of paraplegic patients using a robotic orthosis. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 37(6), 693–700.

Craig, A., Tran, Y., & Middleton, J. (2017). Theory of adjustment following severe neurological injury: evidence supporting the spinal cord injury adjustment model. *Horizons in neuroscience research*, 29, 117-39.

David S, Kroner A. Repertoire of microglial and macrophage responses after spinal cord injury. *Nat Rev Neurosci*. 2011 Jun 15;12(7):388-99. doi: 10.1038/nrn3053. PMID: 21673720.

De Seta V, Romeni S. Multimodal closed-loop strategies for gait recovery after spinal cord injury and stroke via the integration of robotics and neuromodulation. *Front Neurosci*. 2025 Jul 17;19:1569148. doi: 10.3389/fnins.2025.1569148. PMID: 40746402; PMCID: PMC12310727.

De Araújo AVL, Neiva JFO, Monteiro CBM, Magalhães FH. Efficacy of Virtual Reality Rehabilitation after Spinal Cord Injury: A Systematic Review. *Biomed Res Int*. 2019 Nov 13;2019:7106951. doi: 10.1155/2019/7106951. PMID: 31828120; PMCID: PMC6885151.

Divanoglou, A., Levi, R. Incidence of traumatic spinal cord injury in Thessaloniki, Greece and Stockholm, Sweden: a prospective population-based study. *Spinal Cord* 47, 796–801 (2009). <https://doi.org/10.1038/sc.2009.28>

Dorrian RM, Berryman CF, Lauto A and Leonard AV (2023) Electrical stimulation for the treatment of spinal cord injuries: A review of the cellular and molecular mechanisms that drive functional improvements. *Front. Cell. Neurosci*. 17:1095259. doi: 10.3389/fncel.2023.1095259

Drake R.L, W. Vogl, A.W.M. Mitchell (2007). Ανατομία Gray's. Εκδόσεις Πασχαλίδης, ISBN 960-399-473-1.

Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Chondroitin sulfate proteoglycans: Key modulators in the developing and pathologic central nervous system. *Exp Neurol*. 2015 Jul;269:169-87. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.04.006. Epub 2015 Apr 18. PMID: 25900055.

Evaniew N, Belley-Côté EP, Fallah N, Noonan VK, Rivers CS, Dvorak MF. Methylprednisolone for the Treatment of Patients with Acute Spinal Cord Injuries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neurotrauma*. 2016 Mar 1;33(5):468-81. doi: 10.1089/neu.2015.4192. Epub 2015 Dec 15. PMID: 26529320; PMCID: PMC4779323.

Fawcett, J.W., Curt, A., Steeves, J.D., Coleman, W.P., Tuszynski, M.H., Lammertse, D., Bartlett, P.F., Blight, A.R., Dietz, V., Ditunno, J., Dobkin, B.H., Havton, L.A., Ellaway, P.H., Fehlings, M.G., Privat, A., Grossman, R., Guest, J.D., Kleitman, N., Nakamura, M., Gavia, M., Short, D., 2007. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP panel: spontaneous recovery after spinal cord injury and statistical power needed for therapeutic clinical trials. *Spinal Cord* 45, 190–205.

Fehlings MG et al. "Time is spine": the importance of early intervention for traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2020. doi: 10.1038/s41393-020-0477-8

Fehlings MG, Moghaddamjou A, Harrop JS, Stanford R, Ball J, Aarabi B, Freeman BJC, Arnold PM, Guest JD, Kurpad SN, Schuster JM, Nassr A, Schmitt KM, Wilson JR, Brodke DS, Ahmad FU, Yee A, Ray WZ, Brooks NP, Wilson J, Chow DS, Tups EG, Kopjar B. Safety and Efficacy of Riluzole in Acute Spinal Cord Injury Study (RISCIS): A Multi-Center, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Trial. *J Neurotrauma*. 2023 Sep;40(17-18):1878-1888. doi: 10.1089/neu.2023.0163. Epub 2023 Jul 13. PMID: 37279301; PMCID: PMC10460693.

Felsberg, D. T., Pousti, R., Howard, C. K., Ross, S. E., Raisbeck, L. D., McGuirt, J. T., & Rhea, C. K. (2025). The Landscape of Virtual Reality Use in Mobility Rehabilitation from 2010–2023: A Scoping Review. *Technologies*, 13(5), 167.

<https://doi.org/10.3390/technologies13050167>

Feng X, Wang T, Jiang Y, Liu Y, Yang H, Duan Z, Ji L, Wei J. Cerebral Theta-Burst Stimulation Combined with Physiotherapy in Patients with Incomplete Spinal Cord Injury: A Pilot Randomized Controlled Trial. *J Rehabil Med*. 2023 Feb 13;55:jrm00375. doi: 10.2340/jrm.v55.4375. PMID: 36779636; PMCID: PMC9941982

Fiska, V., Mitsopoulos, K., Mantiou, V., Petronikolou, V., Antoniou, P., Tagaras, K., Kasimis, K., Nizamis, K., Tsipouras, M. G., Astaras, A., Bamidis, P. D., & Athanasiou, A. (2025). Integration and Validation of Soft Wearable Robotic Gloves for Sensorimotor Rehabilitation of Human Hand Function. *Applied Sciences*, 15(10), 5299. <https://doi.org/10.3390/app15105299>

Fitch MT, Silver J. CNS injury, glial scars, and inflammation: Inhibitory extracellular matrices and regeneration failure. *Exp Neurol*. 2008 Feb;209(2):294-301. doi: 10.1016/j.expneurol.2007.05.014. Epub 2007 May 31. PMID: 17617407; PMCID: PMC2268907.

Fonte G et al. Global, regional, and national burden of ischemic stroke, 1990–2021: an analysis of data from the global burden of disease study 2021. *eClinicalMedicine (The Lancet)*. 2024. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102726

Francos-Quijorna I, Amo-Aparicio J, Martinez-Muriana A, López-Vales R. IL-4 drives microglia and macrophages toward a phenotype conducive for tissue repair and functional recovery after spinal cord injury. *Glia*. 2016 Dec;64(12):2079-2092. doi: 10.1002/glia.23041. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27470986.

Freyermuth-Trujillo, X., Segura-Urbe, J. J., Salgado-Ceballos, H., Orozco-Barrios, C. E., & Coyoy-Salgado, A. (2022). Inflammation: A Target for Treatment in Spinal Cord Injury. *Cells*, 11(17), 2692. <https://doi.org/10.3390/cells11172692>

Gomez CR. Editorial: Time is brain! *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1993;3:1–2. doi: 10.1016/S1052-3057(10)80125-9

Gong H, Zhang ZY, Duan ZX, Mao XA, Wu YY, Rao JS, Du XX. Mechanisms of Different Motor Neurons in the Occurrence of Spasticity After Spinal Cord Injury: A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2025 May 28;26(11):5162. doi: 10.3390/ijms26115162. PMID: 40507976; PMCID: PMC12154372.

Guo, S., Yang, Y., Wang, M. *et al*. Effects of an exoskeleton robot on motor function in patients with spinal cord injuries: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 14, 218 (2025). <https://doi.org/10.1186/s13643-025-02974-1>

Hall ED, Springer JE. Neuroprotection and acute spinal cord injury: a reappraisal. *NeuroRx*. 2004 Jan;1(1):80-100. doi: 10.1602/neurorx.1.1.80. PMID: 15717009; PMCID: PMC534914.

Harkema S, Gerasimenko Y, Hodes J, Burdick J, Angeli C, Chen Y et al (2011). Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia: A case study. *Lancet* 377:1938–1947. 10.1016/S0140-6736(11)60547-3

Hellenbrand, D.J., Quinn, C.M., Piper, Z.J. *et al.* Inflammation after spinal cord injury: a review of the critical timeline of signaling cues and cellular infiltration. *J Neuroinflammation* **18**, 284 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02337-2>

Holopainen K, Tolmacheva A, Bersch I, Haakana P, Pohjonen M, Kirveskari E, Arokoski J, Shulga A. Stable improvement in hand muscle strength in incomplete spinal cord injury patients by long-term paired associative stimulation-a case series study. *Front Neurol*. 2025 Feb 4;16:1486591. doi: 10.3389/fneur.2025.1486591. PMID: 39968455; PMCID: PMC11832407.

Hou Jiamei, Kelena Klippel, Prodip Bose. Glutamate Excitotoxicity: A Key Secondary Injury Mechanism of Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury. *Front. Biosci. (Landmark Ed)* 2025, 30(10), 38904. <https://doi.org/10.31083/FBL38904>

Hutson, T.H., Di Giovanni, S. The translational landscape in spinal cord injury: focus on neuroplasticity and regeneration. *Nat Rev Neurol* **15**, 732–745 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0280-3>

Ivanova D. The Reprocell Blog, Current Landscape of FDA Stem Cell Approvals and Trials 2023-2025, article.

Jovanovic LI, Jervis Rademeyer H et al, Scoping Review on Brain-Computer Interface-Controlled Electrical Stimulation Interventions for Upper Limb Rehabilitation in Adults: A Look at Participants, Interventions, and Technology. *Physiother Can*. 2023 Sep 19;75(3):276-290. doi: 10.3138/ptc-2021-0074. PMID: 37736411; PMCID: PMC10510539

Kanakakis A K, Benetos I S, Evangelopoulos D, et al. (May 31, 2024) Electrical Stimulation and Motor Function Rehabilitation in Spinal Cord Injury: A Systematic Review. *Cureus* 16(5): e61436. doi:10.7759/cureus.61436

Kaniuk, J. K., Kumar, D., Tennyson, J., Hurka, K. L., Margolis, A., Bucaloiu, A., Selner, A., & Ahuja, C. S. (2025). Spinal Cord Injury Remyelination: Pathways to Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(15), 7249. <https://doi.org/10.3390/ijms26157249>

Kawaguchi H., Stem cell therapy for spinal cord injury: lessons from Japan's experiment in regulatory deregulation, *The Spine Journal*, 2026, ISSN 1529-9430, <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2026.01.005>

Kim, M., Jeong, W., Jang, S., Park, J. H., Bae, Y., & Lee, S. W. (2025). Spinal Cord Injury Epidemiology and Causes: A Worldwide Analysis with 2050 Projections. *Healthcare*, 13(20), 2552. <https://doi.org/10.3390/healthcare13202552>

Krebs, H. I., Hogan, N., Aisen, M. L., & Volpe, B. T. (1998). Robot-aided neurorehabilitation. *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*, 6(1), 75–87. <https://doi.org/10.1109/86.662623>

Krogh, S., Aagaard, P., Jønsson, A. B., Figlewski, K., & Kasch, H. (2022). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on recovery in lower limb muscle strength and gait function following spinal cord injury: a randomized controlled trial. *Spinal cord*, 60(2), 135–141. <https://doi.org/10.1038/s41393-021-00703-8>

Li J, Kang W, Wang X, Pan F. Progress in treatment of pathological neuropathic pain after spinal cord injury. *Front Neurol*. 2024 Nov 11;15:1430288. doi: 10.3389/fneur.2024.1430288. PMID: 39606699; PMCID: PMC11600731.

Li, S., Dinh, H. T. P., Matsuyama, Y., Sato, K., & Yamagishi, S. (2023). Molecular Mechanisms in the Vascular and Nervous Systems following Traumatic Spinal Cord Injury. *Life*, 13(1), 9. <https://doi.org/10.3390/life13010009>

Liu, S., Chen, F., Yin, J., Wang, G., & Yang, L. (2025). Comparative efficacy of robotic exoskeleton and conventional gait training in patients with spinal cord injury: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 22, 121. <https://doi.org/10.1186/s12984-025-01649-1>

Lorach, H., Galvez, A., Spagnolo, V., Martel, F., Karakas, S., Interling, N., ... & Courtine, G. Brain Spine Interface to Restore Walking After Spinal Cord Injury. *Proceedings of the 10th International Brain-Computer Interface Meeting 2023* DOI: 10.3217/978-3-85125-962-9-214

Lu, Y., Shang, Z., Zhang, W. et al. Global incidence and characteristics of spinal cord injury since 2000–2021: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 22, 285 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03514-9>

Luo, S., Xu, H., Zuo, Y. *et al.* A Review of Functional Electrical Stimulation Treatment in Spinal Cord Injury. *Neuromol Med* **22**, 447–463 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12017-019-08589-9>

Mateos-Aparicio P, Rodríguez-Moreno A. The Impact of Studying Brain Plasticity. *Front Cell Neurosci.* 2019 Feb 27;13:66. doi: 10.3389/fncel.2019.00066. PMID: 30873009; PMCID: PMC6400842

Miguel-Rubio A, Rubio MD, Salazar A, Moral-Munoz JA, Requena F, Camacho R, Lucena-Anton D. Is Virtual Reality Effective for Balance Recovery in Patients with Spinal Cord Injury? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020 Sep 4;9(9):2861. doi: 10.3390/jcm9092861. PMID: 32899665; PMCID: PMC7564926.

Moldoveanu A, Stănică IC, Lambru AC, Anghel AM, Stăncioiu S, Morar A, Asavei V, Lupu R-G and Cintează D (2026) Gamified virtual reality in post-stroke neurorehabilitation: a systematic review. *Front. Virtual Real.* 7:1737482. doi: 10.3389/frvir.2026.1737482

Montoto-Meijide R, Meijide-Fáilde R, Díaz-Prado SM, Montoto-Marqués A. Mesenchymal Stem Cell Therapy in Traumatic Spinal Cord Injury: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023 Jul 20;24(14):11719. doi: 10.3390/ijms241411719. PMID: 37511478; PMCID: PMC10380897.

Moritz C, Field-Fote EC, Tefertiller C, van Nes I, Trumbower R, Kalsi-Ryan S, Purcell M, Janssen TWJ, Krassioukov A, Morse LR, Zhao KD, Guest J, Marino RJ, Murray LM, Wecht JM, Rieger M, Pradarelli J, Turner A, D'Amico J, Squair JW, Courtine G. Non-invasive spinal cord electrical stimulation for arm and hand function in chronic tetraplegia: a safety and efficacy trial. *Nat Med.* 2024 May;30(5):1276-1283. doi: 10.1038/s41591-024-02940-9. Epub 2024 May 20. PMID: 38769431; PMCID: PMC11108781.

Muheremu A, Shu L, Liang J, Aili A, Jiang K. Sustained delivery of neurotrophic factors to treat spinal cord injury. *Transl Neurosci.* 2021 Nov 30;12(1):494-511. doi: 10.1515/tnsci-2020-0200. PMID: 34900347; PMCID: PMC8633588.

National Spinal Cord Injury Statistical Center, Traumatic Spinal Cord Injury Facts and Figures at a Glance. Birmingham, AL: University of Alabama at Birmingham, 2023.

Nicolelis, M.A.L., Alho, E.J.L., Donati, A.R.C. *et al.* Training with noninvasive brain-machine interface, tactile feedback, and locomotion to enhance neurological recovery

in individuals with complete paraplegia: a randomized pilot study. *Sci Rep* **12**, 20545 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24864-5>

Nizamis K, Athanasiou A, Almpani S, Dimitrousis C, Astaras A. Converging Robotic Technologies in Targeted Neural Rehabilitation: A Review of Emerging Solutions and Challenges. *Sensors (Basel)*. 2021 Mar 16;21(6):2084. doi: 10.3390/s21062084. PMID: 33809721; PMCID: PMC8002299.

Osinski T., Sessi Acapo, Djamel Bensmail, Didier Bouhassira, Valéria Martinez, Central Nervous System Reorganization and Pain After Spinal Cord Injury: Possible Targets for Physical Therapy—A Systematic Review of Neuroimaging Studies, *Physical Therapy*, Volume 100, Issue 6, June 2020, Pages 946–962, <https://doi.org/10.1093/ptj/pzaa043>

Peev N, Komarov A, Osorio-Fonseca E, Zileli M. Rehabilitation of Spinal Cord Injury: WFNS Spine Committee Recommendations. *Neurospine*. 2020 Dec;17(4):820-832. doi: 10.14245/ns.2040270.135. Epub 2020 Dec 31. PMID: 33401859; PMCID: PMC7788409.

Pillastrini, P., Mugnai, R., Bonfiglioli, R. *et al.* Evaluation of an occupational therapy program for patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* **46**, 78–81 (2008). <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3102072>

Powers WJ et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158

Pukos N, Goodus MT, Sahinkaya FR, McTigue DM. Myelin status and oligodendrocyte lineage cells over time after spinal cord injury: What do we know and what still needs to be unwrapped? *Glia*. 2019 Nov;67(11):2178-2202. doi: 10.1002/glia.23702. Epub 2019 Aug 24. PMID: 31444938; PMCID: PMC7217327.

Punjani N, Deska-Gauthier D et al, Neuroplasticity and regeneration after spinal cord injury, *North American Spine Society Journal (NASSJ)*, 2023; 15

Rizzo FR, Musella A, De Vito F, Fresegna D, Bullitta S, Vanni V, Guadalupi L, Stampanoni Bassi M, Buttari F, Mandolesi G, Centonze D, Gentile A. Tumor Necrosis Factor and Interleukin-1 β Modulate Synaptic Plasticity during Neuroinflammation. *Neural Plast*. 2018 May 14;2018:8430123. doi: 10.1155/2018/8430123. PMID: 29861718; PMCID: PMC5976900.

Safdarian M, Trinkka E, Rahimi-Movaghar V et al. Global, regional, and national burden of spinal cord injury, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 The Lancet Neurology, 22, 1026-1047

Scalise M, Bora TS, Zancanella C, Safa A, Stefini R, Cannizzaro D. Virtual Reality as a Therapeutic Tool in Spinal Cord Injury Rehabilitation: A Comprehensive Evaluation and Systematic Review. J Clin Med. 2024 Sep 13;13(18):5429. doi: 10.3390/jcm13185429. PMID: 39336916; PMCID: PMC11432221.

Shadgan B, Nourizadeh M, Saremi Y, Baktash L, Lazarevic S. Enhancing upper extremity muscle strength in individuals with spinal cord injury using low-intensity blood flow restriction exercise. J Rehabil Med. 2024 Sep 24;56:jrm40608. doi: 10.2340/jrm.v56.40608. PMID: 39315626; PMCID: PMC11439758.

Shulga A, Lioumis P, Zubareva A, Brandstack N, Kuusela L, Kirveskari E, Savolainen S, Ylinen A, Mäkelä JP. Long-term paired associative stimulation can restore voluntary control over paralyzed muscles in incomplete chronic spinal cord injury patients. Spinal Cord Ser Cases. 2016 Jul 14;2:16016. doi: 10.1038/scsandc.2016.16. PMID: 28053760; PMCID: PMC5129397

Silva NA, Sousa N, Reis RL, Salgado AJ. From basics to clinical: a comprehensive review on spinal cord injury. Prog Neurobiol. 2014 Mar;114:25-57. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.11.002. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24269804.

Singh A, Tetreault L, Kalsi-Ryan S, Nouri A, Fehlings MG. Global prevalence and incidence of traumatic spinal cord injury. Clin Epidemiol. 2014 Sep 23;6:309-31. doi: 10.2147/CLEP.S68889. PMID: 25278785; PMCID: PMC4179833.

Sofroniew MV. Astrogliosis. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014 Nov 7;7(2):a020420. doi: 10.1101/cshperspect.a020420. PMID: 25380660; PMCID: PMC4315924.

Sterner RC, Sterner RM. Immune response following traumatic spinal cord injury: Pathophysiology and therapies. Frontiers in Immunology. 2023;13:1084101.

Stewart AN, Gensel JC, Jones L, Fouad K. Challenges in Translating Regenerative Therapies for Spinal Cord Injury. Top Spinal Cord Inj Rehabil. 2023 Fall;29(Suppl):23-43. doi: 10.46292/sci23-00044S. Epub 2023 Nov 17. PMID: 38174141; PMCID: PMC10759906.

Sun Z, Hu S, Zhu J, Ye Z, Ma M, Ma G. The impact of non-invasive brain-computer interface technology on the therapeutic effect of patients with spinal cord injury: a summary of evidence based on meta-analysis. *J Neuroeng Rehabil*. 2025 Nov 24;22(1):250. doi: 10.1186/s12984-025-01766-x. PMID: 41286920; PMCID: PMC12642192.

Taccola G., D. Sayenko, P. Gad, Y. Gerasimenko, V.R. Edgerton, And yet it moves: Recovery of volitional control after spinal cord injury, *Progress in Neurobiology*, Volume 160, 2018, Pages 64-81, ISSN 0301-0082, <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2017.10.004>

Totoiu MO, Keirstead HS. Spinal cord injury is accompanied by chronic progressive demyelination. *J Comp Neurol*. 2005 Jun 13;486(4):373-83. doi: 10.1002/cne.20517. PMID: 15846782.

Wanner IB, Anderson MA, Song B, Levine J, Fernandez A, Gray-Thompson Z, Ao Y, Sofroniew MV. Glial scar borders are formed by newly proliferated, elongated astrocytes that interact to corral inflammatory and fibrotic cells via STAT3-dependent mechanisms after spinal cord injury. *J Neurosci*. 2013 Jul 31;33(31):12870-86. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2121-13.2013. PMID: 23904622; PMCID: PMC3728693.

Wardhana, D. P. W., Maliawan, S., Mahadewa, T. G. B., Rosyidi, R. M., & Wiranata, S. (2023). The impact of machine learning and robot-assisted gait training on spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 12(23), 7230. <https://doi.org/10.3390/jcm12237230>

Weidner N, Scheel-Sailer A et al. Deutsche Gesellschaft für Neurologie — S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der akuten Querschnittlähmung. 2024.

Wrigley PJ, Siddall PJ, Gustin SM. New evidence for preserved somatosensory pathways in complete spinal cord injury: A fMRI study. *Hum Brain Mapp*. 2018 Jan;39(1):588-598. doi: 10.1002/hbm.23868. Epub 2017 Oct 28. PMID: 29080262; PMCID: PMC6866574.

Wu, Y.-Y., Gao, Y.-M., Feng, T., Rao, J.-S., & Zhao, C. (2025). Enhancing Functional Recovery After Spinal Cord Injury Through Neuroplasticity: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(14), 6596. <https://doi.org/10.3390/ijms26146596>

Yang, FA., Chen, SC., Chiu, JF. *et al*. Body weight-supported gait training for patients with spinal cord injury: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *Sci Rep* 12, 19262 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23873-8>

Yao C, Cao X and Yu B (2021) Revascularization After Traumatic Spinal Cord Injury. Front. Physiol. 12:631500. doi: 10.3389/fphys.2021.631500

Yu Shengyuan. The Role of Neuroplasticity in Recovery from Spinal Cord Injury: Mechanisms and Therapeutic Strategies. Pac J Spine Neurosurg. 2024 Jan-Jun;2 (1): 5-14

Zarner, L., Khan, M. et al (2025). Traumatic Spinal Cord Injury: Review of the Literature. Journal of Clinical Medicine, 14(11), 3649. <https://doi.org/10.3390/jcm14113649>

Zeng W and Zeng F (2025) Regulatory effect of inflammatory mediators in spinal cord injury. Front. Immunol. 16:1619337. doi: 10.3389/fimmu.2025.1619337

Zhang C and Shi J (2026) Targeting glial scar formation for spinal cord injury: mechanisms, strategies, and research progress review. Front. Neurosci. 20:1814964. doi: 10.3389/fnins.2026.1814964.

Zou Y. et al, Targeting axon guidance cues for neural circuit repair after spinal cord injury, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2020, <https://doi.org/10.1177/0271678X20961852>

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν.1599/1986, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας, δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας, προσωπικότητας και προσωπικών δεδομένων τρίτων, δεν περιέχει έργα/εισφορές τρίτων για τα οποία απαιτείται άδεια των δημιουργών/δικαιούχων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον και πληρούν τους κανόνες της επιστημονικής παράθεσης.