

7

Η Μη Αναστρεψιμότητα των Τραυματισμών

Η Μη Αναστρεψιμότητα των Τραυματισμών

1.1. Ανάπλαση έναντι Αναγέννησης

Η αναγέννηση οργάνων διαφέρει από την ανάπλαση ως τελικό στάδιο στη διαδικασία ίασης μετά τον τραυματισμό. Ως ανάπλαση χαρακτηρίζουμε την προσαρμογή του οργανισμού στην απώλεια μάζας φυσιολογικού οργάνου και την αποκατάσταση της διακοπείσας συνέχειας με την σύνθεση ουλώδη ιστού, χωρίς αποκατάσταση των φυσιολογικών ιστών. Αντίθετα, η αναγέννηση αποκαθιστά τη συνέχεια ανασυνθέτοντας τη μάζα του οργάνου που λείπει στο αρχικό ανατομικό σημείο, δημιουργώντας έτσι ένα αναγεννημένο όργανο. Η αναγέννηση αποκαθιστά την φυσιολογική δομή και λειτουργία του οργάνου, ενώ η ανάπλαση όχι.

Ένας ενήλικας ανταποκρίνεται σε χρόνιο όπως επίσης και σε οξύ τραυματισμό (τραύμα) με την ανάπλαση του τραυματισμένου ανατομικού σημείου. Ως τραύμα χαρακτηρίζουμε την κάκωση που προκαλείται από εξωτερική πηγή ενέργειας, που συνήθως δρα καταστροφικά για δευτερόλεπτα ή λεπτά. Ο χρόνιος τραυματισμός είναι το τελικό αποτέλεσμα μιας παρατεταμένης αλληλουχίας βιοχημικών βλαβών, που κατά κανόνα έχει διάρκεια χρόνων, όπως αυτές που οδηγούν στην κίρρωση του ήπατος. Ο οξύς και ο χρόνιος τραυματισμός έχουν συχνά ένα κοινό αποτέλεσμα: την απώλεια λειτουργίας του οργάνου. Η αντίδραση στο χρόνιο τραυματισμό που προκαλείται από ιό ή τοξικό παράγοντα είναι πολύ πιο δύσκολο να μελετηθεί πειραματικά, από ότι η αντίδραση στον οξύ τραυματισμό. Γι' αυτόν τον λόγο σε αυτό το σύγγραμμα θα δοθεί έμφαση στην αντίδραση στο τραύμα.

Η αναγέννηση μπορεί να λάβει χώρα χωρίς εξωτερική βοήθεια από τον υπεύθυνο του πειράματος (έμφυτη/αυτόματη αναγέννηση) ή να προκληθεί με την χρήση εξωγενών παραγόντων (προκληθείσα αναγέννηση). Αν και η

έμφυτη αναγέννηση είναι ένα βασικό ζήτημα που πραγματευόμαστε σε αυτό το βιβλίο, το κυρίως θέμα είναι το φαινόμενο της προκληθείσας αναγέννησης μετά από οξύ τραυματισμό.

1.2. Ιστοί και Όργανα

Οι ανατομικοί όροι που χρησιμοποιούνται σε αυτό το βιβλίο ακολουθούν συνήθως την ονοματολογία που χρησιμοποιείται είτε στο *Weather's Functional Histology* (Burkitt et al., 1995) ή στον τόμο *Παθολογία* που εκδίδεται από τους Rubin και Farber (Rubin and Farber, 1988).

Οι ιστοί είναι συγκεντρώσεις μεμονωμένων κυττάρων που έχουν εξειδικευθεί (διαφοροποιηθεί) ώστε να εκτελούν ειδικές λειτουργίες σε πολυκυτταρικούς οργανισμούς. Ένας ιστός αποτελείται είτε μόνο από κύτταρα είτε από κύτταρα και εξωκυτταρική ουσία (ECM). Δεδομένου ότι ο ιστός δεν υφίσταται δραστική ανάπτυξη ή ίαση, όλα τα κύτταρα στον ιστό έχουν την ίδια μορφολογία και ο ίδιος ο ιστός είναι συχνά σχετικά ομοιογενής όσον αφορά τη δομή του σε όλη την έκταση της μάζας του (π.χ. οστά, χόνδρος, επιδερμίδα, μυς, επινεύριο). Οι ομάδες ιστών που είναι ανατομικά διαφορετικές σχηματίζουν όργανα που εκτελούν εξειδικευμένες λειτουργίες μεγαλύτερης πολυπλοκότητας από ότι οι λειτουργίες των επιμέρους ιστών που τα απαρτίζουν (π.χ. πνεύμονας, νεφρός, περιφερικό νεύρο, δέρμα, ήπαρ, μάτι, όρχις). Τα όργανα και οι ιστοί υιοθετούν μια συγκεκριμένη διάταξη μέσα στα οργανικά συστήματα, δηλαδή στα κύρια ανατομικά δίκτυα που ενσωματώνουν τις λειτουργίες αρκετών οργάνων (π.χ. αναπνευστικό σύστημα, κεντρικό νευρικό σύστημα, ανοσολογικό σύστημα, κυκλοφορικό σύστημα, γαστρεντερικός σωλήνας).

Η ταξινόμηση ανάλογα με τον κυτταρικό τύπο χρησιμοποιείται συχνά για τη διαίρεση των ιστών σε: επιθήλια, υποστηρικτικό/συνδετικό στρώμα, νευρικούς και μυϊκούς κυτταρικούς τύπους. Ορισμένοι συγγραφείς χαρακτηρίζουν το αίμα ως ιστό πέμπτου τύπου και δεν το θεωρούν τμήμα του συνδετικού ιστού. Ο όρος “συνδετικός ιστός” χρησιμοποιείται παραδοσιακά για ιστούς μεσοδερμικής προέλευσης, που παρέχουν δομική και μεταβολική υποστήριξη σε άλλους ιστούς και όργανα σε ολόκληρο το σώμα. Αυτοί οι ιστοί μεταφέρουν τα αγγεία του αίματος (αγγειοφόροι) και κατά συνέπεια συμβάλλουν στη μεταφορά μεταβολιτών, θρεπτικών στοιχείων και απόβλητων προϊόντων/απορριμάτων από το κυκλοφορικό σύστημα στους ιστούς ή τα όργανα, παρέχοντας επίσης μηχανική υποστήριξη. Μια τέτοια

ευρεία σειρά λειτουργιών υπερβαίνει την απλή σύνδεση οργάνων και οδηγεί αρκετούς συγγραφείς στη χρήση του όρου “υποστηρικτικός ιστός” ή “στρώμα” (Martinez-Hernandez, 1988, Burkitt et al., 1993). Ο όρος στρώμα θα αναφέρεται στο εφεξής στον φυσιολογικά λειτουργούντα ιστό, ενώ ο συνδετικός ιστός αναφέρεται κατά κανόνα στο προϊόν της ανάπλασης. Σε πολλά όργανα, εμπίπτουν στην ίδια κατηγορία τρία στρώματα ιστού (επιθηλιακός, βασική μεμβράνη και στρώμα), συνθέτοντας έτσι μια συγκεκριμένη δομή που θα αναφερθεί συχνά στο παρόν βιβλίο, όταν θα γίνεται σύγκριση μεταξύ των οργάνων όσον αφορά την αντίδραση τους στον τραυματισμό.

1.3. Αυτόματα και Προκλητή Αναγέννηση

Ορισμένοι μεμονωμένοι ιστοί, όπως οι επιθηλιακοί ιστοί, έχουν την δυνατότητα αυτόματης αναγέννησης μετά τον τραυματισμό, ακόμη και σε ενήλικο θηλαστικό, ενώ άλλοι όχι. Αργότερα σε αυτό και στο επόμενο κεφάλαιο θα γίνει ένας λεπτομερής απολογισμός αυτού το σημαντικού φαινομένου. Τα όργανα είναι ομάδες τόσο των ιστών που αναγεννούνται αυτόματα (αναγεννητικοί) όσο και όχι (μη αναγεννητικοί).

Η προκληθείσα αναγέννηση είναι η ανάκτηση της φυσιολογικής δομής και λειτουργίας μη αναγεννητικών ιστών σε ένα όργανο. Η αναγέννηση ενός οργάνου μπορεί να προκληθεί σε έναν ενήλικα με την χρήση εξωτερικών μέσων, συνήθως με την εφαρμογή στο σημείο του τραυματισμού των κατάλληλων κυττάρων, μητρών, κυτταροκινών ή ενός συνδυασμού των παραπάνω. Στην βιβλιογραφία η πρόοδος της προκληθείσας αναγέννησης ιστών καταγράφεται συχνά μόνο με μορφολογικές μεθόδους, ενώ η παρακολούθηση της αναγέννησης ενός οργάνου γίνεται συχνά και με λειτουργικές μεθόδους. Η πρακτική και η θεωρία της προκληθείσας αναγέννησης ιστών και οργάνων καθώς και οι γενικές αρχές που προκύπτουν από μια τέτοια πρακτική είναι θέματα που αναλύονται στο παρόν βιβλίο.

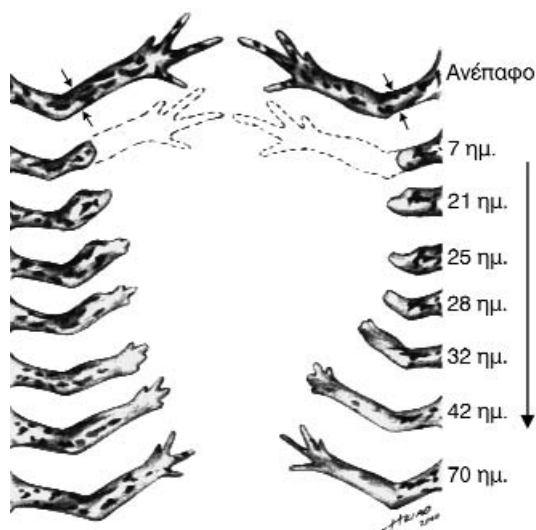
1.4. Ποικιλία Φαινομένων Αυτόματης Αναγέννησης

Μια μελέτη της βιβλιογραφίας δείχνει ότι ο όρος “αναγέννηση” χρησιμοποιείται σε πολλά διαφορετικά συμφραζόμενα (Goss, 1992, Strocum, 1995, Tsonis, 1996). Ο όρος “φυσιολογική αναγέννηση” (Hay, 1996) έχει χρησιμοποιηθεί για να περιγράψει την διαδικασία με την οποία οι ζωντανοί οργα-

νισμοί συμμετέχουν σε μια διαρκή αυτοανανέωση ή αναδιοργάνωση. Για παράδειγμα, τα προγεννητικά κύτταρα παράγονται συνεχώς στο μυελό των οστών και αντικαθιστούν παλαιότερα αιμοσφαίρια, ενώ τα βασικά κύτταρα παράγονται συνεχώς στο εσωτέρο στρώμα της επιδερμίδας και αντικαθιστούν παλαιότερα κύτταρα στο εξωτερικό στρώμα του δέρματος. Αυτά τα πανταχού παρόντα φαινόμενα “αναζωογόνησης κυττάρου” (Brookes, 1997) δεν προέρχονται άμεσα από οξύ ή χρόνιο τραυματισμό. Η απώλεια αίματος από αιμορραγία ή η απώλεια επιδερμίδας λόγω εγκαύματος από τον ήλιο, είναι αντιστρέψιμες απώλειες και αναφέρονται ως “επιδιορθωτική αναγέννηση” (Hay, 1996).

Ο όρος “αντισταθμιστική ανάπτυξη” αναφέρεται στην προσαρμογή της μάζας και της αντίστοιχης λειτουργίας ενός οργάνου στη μεταβαλλόμενη μάζα ενός οργάνου ή στις μεταβαλλόμενες ανάγκες ενός οργανισμού ως σύνολο (Goss, 1992). Δεν είναι πάντοτε συνέπεια τραυματισμού: η κατάχρηση ενός οργάνου οδηγεί σε υπερτροφία, ενώ η μη χρήση του οδηγεί στην ατροφία. Ανάλογα παραδείγματα είναι η αντιστρέψιμη υπερτροφία του καρδιακού μυ ή η αύξηση της μάζας των οστών που προκύπτει από την υπερβολική φυσική άσκηση. Η υπερτροφία των οργάνων είναι μια συστηματική αντίδραση που μπορεί να προκύψει όχι μόνο από λειτουργική υπερφόρτωση αλλά και ως αντίδραση σε τραυματισμό, όπως είναι η χειρουργική αφαίρεση ενός μέρους του οργάνου. Ένα γνωστό παράδειγμα αφορά το ήπαρ που αντιδρά στην χειρουργική αφαίρεση ενός τμήματος της μάζας του με την αύξηση του υπολοίπου έτσι ώστε να αντισταθμίσει κατά κάποιον τρόπο τη χαμένη μάζα και λειτουργία του οργάνου. Οι νεφροί μας παρέχουν ένα ακόμη παράδειγμα αντισταθμιστικής ανάπτυξης. Μετά την ανικανότητα λειτουργίας ή την αφαίρεση ενός εκ των νεφρών, το άλλο σχεδόν διπλασιάζει την αρχική του μάζα, αποζημιώνοντας έτσι σε μεγάλο βαθμό την απωλεσθείσα μάζα του πρώτου (Goss, 1992). Ούτε το ήπαρ που έχει αποκοπεί ούτε ο νεφρός ανακτούν την χαμένη τους μάζα στο αρχικό ανατομικό σημείο που έχει προκληθεί ο τραυματισμός. Η αντισταθμιστική ανάπτυξη αναφέρεται εδώ εκ παραδρομής, καθώς το παρόν βιβλίο επικεντρώνεται στις αντιδράσεις σε τοπικό τραυματισμό και όχι τόσο σε αυτόν που εκτείνεται εκτός του τραυματισμένου σημείου (συστηματικός).

Ορισμένα αμφίβια είναι σε θέση να δώσουν πραγματικά θεαματικά δείγματα αναγέννησης (βλ. εικ. 1.1). Σχεδόν τέλεια αναγέννηση προκύπτει μετά από ακρωτηριασμό ενός μέλους σε πολλές μικρές και ενήλικες σαλαμάνδρες όπως επίσης και στους γυρίνους των βατράχων (Wallace, 1981,



Εικόνα 1.1. Μοντάζ μεμονωμένων άκρων σαλαμάνδρας που ακρωτηριάστηκε κατά μήκος των άνω ή κάτω βραχιόνων, που φωτογραφήθηκαν στις αναφερθείσες στιγμές και αναγεννήθηκαν αυτόματα (από Goss, 1992).

Stocum, 1995, Tsonis, 1996). Αυτό το φαινόμενο έχει ονομασθεί “επιμορφική αναγέννηση”, δηλαδή η αντικατάσταση ενός ακρωτηριασμένου μέλους με άμεση ανάπτυξη στο σημείο εκτομής (Goss, 1992, Stocum, 1995). Η αναγέννηση μέλους είναι ιδιαίτερα διαδομένη στη μεταζωική φυλογένεια, ωστόσο τα ενήλικα αμφίβια φαίνεται να αποτελούν τα σπονδυλωτά είδη που έχουν αναπτύξει αυτήν την δυνατότητα σε εξαιρετικό βαθμό (Brockes, 1997). Σπάνιες περιπτώσεις επιμορφικής αναγέννησης έχουν παρατηρηθεί στα θηλαστικά (Goss, 1992). Μια συχνά αναφερόμενη περίπτωση είναι η αναγέννηση του περιφερικού άκρου δακτύλων σε νεαρά παιδιά που έχει συνθλιβεί ή κοπεί (Illingworth, 1974). Άλλα καλά τεκμηριωμένα παραδείγματα είναι η ικανότητα των λαγών να γεμίζουν τις τρύπες που δημιουργούνται στο εξωτερικό των αυτιών τους και η ετήσια εκ νέου ανάπτυξη των κεράτων των ταράνδων από την πληγή που σχηματίζεται, όταν τα παλαιά κέρατα χάνονται την άνοιξη (Goss, 1980, Stocum, 1995). Στο βιβλίο αυτό ως επιμορφική αναγέννηση θεωρούμε την αντίδραση σε μια ειδική περίπτωση τραυματικής απώλειας οργάνου (απώλεια μέλους), παρά ως μια ποιοτικά διαφορετική αναγεννητική αντίδραση.

Σε αρκετά πρώιμο εμβρυικό στάδιο ανάπτυξης, τα θηλαστικά εμφανίζουν κι αυτά ικανότητα αναγέννησης. Μελέτες πάνω στην επούλωση οργάνων στο έμβρυο των θηλαστικών δίνουν έμφαση στην απουσία ουλών σε αρκετά μοντέλα τραυματισμού ζώων κατά το πρώιμο στάδιο της κύησης (Mast et al., 1992b).

1.5. Η Ανατομική και Φυλογενετική Προσέγγιση της Αναγέννησης

Το μεγαλύτερο μέρος της βιβλιογραφίας όσον αφορά την αναγέννηση και την ανάπλαση φαίνεται να συγκεντρώνεται γύρω από λίγα, γνωστά πειραματικά παραδείγματα: αναγέννηση μέλους στα αμφίβια και στα ερπετά, επούλωση πληγών στο δέρμα των ενήλικων θηλαστικών και σύγκριση με την επούλωση τους στο έμβρυο των θηλαστικών, καθώς και η ίαση του περιφερικού νεύρου στα τρωκτικά.

Το παράδειγμα ακρωτηριασμού μέλους στα αμφίβια, στους νεαρούς βάτραχους και στις σαύρες έχει απασχολήσει ένα μεγάλο αριθμό μελετών που αφορούν την αυτόματη αναγέννηση (Hay, 1966, Goss, 1969, Wallace, 1981, Tsonis, 1996). Σε αυτό το παράδειγμα επιμορφικής αναγέννησης, μπορεί αναμφίβολα να μελετηθεί η πρόοδος της αναγέννησης σε ολόκληρο το μέλος. Ωστόσο, η ίδια η πληγή είναι αρκετά περίπλοκη, καθώς χαρακτηρίζεται από την απώλεια μιας ολόκληρης ιεραρχίας ιστών και οργάνων. Λόγω της μεγάλης κλίμακας του τραυματισμού, η μελέτη του ακρωτηριασμού του μέλους και οι συνέπειές του περιορίζονται σε μικρά αμφίβια ενώ σπάνια διεξάγονται πειράματα σε μεγαλύτερα θηλαστικά.

Η επούλωση της πληγής του δέρματος στα ενήλικα θηλαστικά είναι ένα κλασσικό παράδειγμα ανάπλασης οργάνου στην πορεία της ιστορίας (Majno, 1982). Το δέρμα είναι η πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού σε εξωγενείς προσβολές. Συνεπώς το δέρμα είναι το όργανο που τραυματίζεται συχνότερα, είτε τυχαία, όπως σε ένα κόψιμο ή κάψιμο, είτε εκ προθέσεως, ως συνέπεια των χειρουργικών επεμβάσεων στα εσωτερικά όργανα. Επίσης, επειδή το δέρμα είναι εκτεθειμένο σε άμεση θέα, η ίαση του είναι ευκολότερο να μελετηθεί από ότι η ίαση των εσωτερικών οργάνων. Συνεπώς οι αναφορές της βιβλιογραφίας στην “επούλωση τραύματος” περιλαμβάνουν συνήθως μελέτες δερματικών τραυμάτων και ο όρος “ουλή” παραπέμπει κατά κανόνα σε ουλή στο δέρμα. Οι μελέτες δερματικών τραυμάτων στο θηλαστικό έμβρυο εμφανίζουν επίσης παραδείγματα αυτόματης ανα-

γέννησης οργάνων (Mast et al., 1992a, Stocum, 1995). Λόγω της πληθώρας βιβλιογραφικών αναφορών στην επούλωση δερματικών τραυμάτων (Peacock και Van Winkle, 1976, Clark και Henson, 1988, Mast, 1992, Clark, 1996b), τα παραδείγματα αυτά αποτελούν πολύτιμη πηγή πληροφοριών όσον αφορά τα μακροσκοπικά και μοριακά βιολογικά φαινόμενα που συνιστούν την ανάπλαση.

Ένα άλλο ευρέως γνωστό παράδειγμα επούλωσης τραύματος, που έχει μελετηθεί τόσο συχνά όσο και το δέρμα, είναι η ίαση του περιφερικού νεύρου στα ενήλικα θηλαστικά, μετά από πλήρη εγκάρσια διατομή (Lundborg, 1987, Madison et al., 1992, Valentini, 1995, Fu και Gordon, 1997). Τα στοιχεία σε αυτόν τον τομέα είναι πιο ποσοτικά από ότι στο δέρμα και κατά κανόνα συνίστανται σε μετρήσεις των ιδιοτήτων των αναγεννημένων νεύρων που προκύπτουν, όταν τροποποιηθεί εσκεμμένα η διαδικασία ίασης.

Το δέρμα και τα περιφερικά νεύρα είναι εμφανώς διαφορετικά μεταξύ τους. Το ίδιο είναι και οι πειραματικές συνθήκες που χρησιμοποιούνται στην μελέτη αναγέννησης κάθε οργάνου. Ένα από τα κύρια καθήκοντά μου στην συγγραφή αυτού του βιβλίου είναι να δείξω την εσωτερική σχέση μεταξύ των φαινομένων επούλωσης πληγών και της προκληθείσας αναγέννησης σε δέρμα και περιφερικά νεύρα, ώστε να διατυπωθούν “δια-οργανικοί” κανόνες που να μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη μελέτη αυτών των διαδικασιών και σε άλλα όργανα.

1.6. Πληγές, Αλλοιώσεις και Ανωμαλίες

Για τους περισσότερους ανθρώπους ο όρος “πληγή” σημαίνει το αποτέλεσμα ενός τραυματισμού του δέρματος. Η χρήση του όρου για άλλα όργανα εκτός από το δέρμα (π.χ. περιφερικά νεύρα), χρειάζεται συνήθως περαιτέρω εξήγηση. Δεν είναι περίεργο να συναντήσουμε τον όρο στην περιγραφή αυτού που συχνά αναφέρεται ως “αλλοίωση” ενός εσωτερικού οργάνου, όπως η καρδιά, ο πνεύμονας ή το ήπαρ. Στα επόμενα δύο κεφάλαια θα αναζητήσουμε τον τύπο πληγής που είναι καταλληλότερος για την μελέτη της προκλητής αναγέννησης, όχι μόνο στο δέρμα αλλά και στα άλλα όργανα.

Υπάρχει ένας ακόμη λόγος γιατί θα πρέπει να αναζητήσουμε έναν ειδικό όρο που να περιγράφει τις πληγές, για τις οποίες οι ερευνητές έχουν διεξάγει μελέτες προκλητής αναγέννησης. Το αποτέλεσμα ενός τραυματισμού σε οποιοδήποτε όργανο εξαρτάται προφανώς από τον ακριβή τύπο πληγής που έχει δημιουργηθεί. Οι ερευνητές έχουν μελετήσει μια μεγάλη ποικιλία

τύπων πληγής, οι περισσότεροι εκ των οποίων δεν ήταν κατάλληλοι για την μελέτη που θέλουμε να διεξάγουμε σε αυτό το βιβλίο. Για να εξάγουμε χρήσιμα γενικά συμπεράσματα από τα στοιχεία που βασίζονται σε ανεξάρτητες μελέτες, είναι αναγκαίο να επιλέξουμε τα πειράματα εκείνα που έχουν διεξαχθεί πάνω στον κατάλληλο τύπο τραύματος. Γι' αυτόν τον λόγο η πλειονότητα των πειραματικών δεδομένων για την αυτόματη ή προκλητή αναγέννηση που περιγράφονται σε αυτό το βιβλίο έχει ληφθεί από έρευνες στις οποίες μελετήθηκε ένας συγκεκριμένος τύπος ανατομικά προσδιορισμένων πληγών, που θεωρήθηκε κατάλληλος για την μελέτη της προκλητής αναγέννησης.

Για να δοθεί μια σαφής εικόνα των περιορισμών που υπάρχουν στην επιλογή ενός συγκεκριμένου είδους πληγής, όπως επίσης και για να γίνει αναφορά στον τραυματισμό άλλων οργάνων πέραν του δέρματος, θα χρησιμοποιείται στο εξής για συντομία ο όρος “ανωμαλία” για να χαρακτηρίσει το ανατομικά προσδιορισμένο τραύμα που θεωρείται κατάλληλο για την μελέτη της προκλητής αναγέννησης. Ο ορισμός της ανατομικά καθορισμένης ανωμαλίας, ή απλά ανωμαλίας στο δέρμα και στα περιφερικά νεύρα, θα γίνει στα επόμενα δύο κεφάλαια. Ελπίζω ότι η χρήση αυτού του όρου θα παράσχει άμεσες και σχετικά ακριβείς πληροφορίες στον αναγνώστη για το ανατομικό σημείο στο οποίο λαμβάνει χώρα η διαδικασία που μας ενδιαφέρει. Ο όρος “πληγή” θα χρησιμοποιείται για να δηλώσει το αποτέλεσμα του τραυματισμού χωρίς να διευκρινίζει τον τύπο ή την έκταση αυτού.

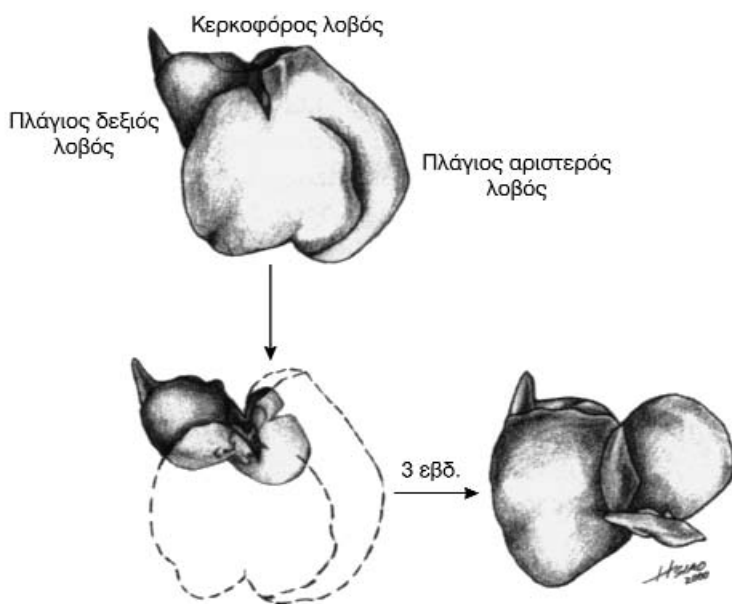
1.7. Όλα τα όργανα μπορούν να υποστούν μη αναστρέψιμο τραυματισμό

Αν και το ενδιαφέρον στο βιβλίο αυτό εστιάζεται στο δέρμα και τα περιφερικά νεύρα, πειραματικά στοιχεία δείχνουν ότι όλα τα όργανα στους ενήλικους οργανισμούς μπορούν να τραυματιστούν με μη αναστρέψιμο τρόπο. Σε αυτό το κεφάλαιο και στο επόμενο, θα εξετάσουμε το αποτέλεσμα της επούλωσης σε διάφορα όργανα και ιστούς μετά τον τραυματισμό. Παρακάτω εξετάζονται μόνο οι μελέτες των περιστατικών αυτόματης επούλωσης σε ενήλικα θηλαστικά, μη υποβοηθούμενα από μηχανήματα.

Ξεκινάμε την έρευνα από ένα εσωτερικό όργανο, το ήπαρ. Μετά από χειρουργική αφαίρεση του 70% της μάζας του, το ήπαρ αναπτύσσεται ξανά, φτάνοντας στο αρχικό του μέγεθος σε επτά με δέκα ημέρες. Αυτή η εκ νέου ανάπτυξη θεωρείται παράδειγμα αντισταθμιστικής υπερπλασίας, που

αποκαθιστά την βέλτιστη μάζα σε σχέση με το μέγεθος του σώματος (Higgins και Anderson, 1931, Μιχαλόπουλος, 1990, Steer, 1995).

Σε αυτό το πειραματικό παράδειγμα μελέτης, ο ακρωτηριασμός τριών από τους πέντε λοβούς ήπατος αρουραίων οδηγεί σε υπερτροφία των άλλων δύο ανέπαφων λοβών, μέχρι η αρχική κυτταρική μάζα του ήπατος να αποκατασταθεί (Bucher, 1963). Οι τρεις λοβοί που αφαιρέθηκαν δεν αναπτύσσονται εκ νέου (Μιχαλόπουλος και DeFrances, 1992). Από την στιγμή που οι υπολειπόμενοι λοβοί αυξάνονται σε μέγεθος, το αποκατασταθέν όργανο αποκτά ένα σαφώς διαφορετικό σχήμα από αυτό του ανέπαφου οργάνου (Goss, 1992). Η φύση των ιστών που προκύπτουν από την ίαση του κάθε λοβού στο σημείο του ακρωτηριασμού δε φαίνεται να έχει μελετηθεί εκτενώς. Μετά όμως από χρόνια τραυματισμό ήπατος από ιϊκούς ή τοξικούς παρά-



Εικόνα 1.2. Το ήπαρ δεν αναγεννιέται στην ανατομική τοποθεσία του τραυματισμού. Όταν αφαιρούνται οι διάμεσοι και αριστεροί έξω λοβοί του ήπατος ενός αρουραίου (η διακεκομμένη γραμμή δείχνει το σχήμα του ανέπαφου οργάνου, μόνο οι κερκοφόροι και οι δεξιοί πλάγιοι λοβοί παραμένουν, αντιπροσωπεύοντας περίπου το ένα τρίτο του ανέπαφου οργάνου. Μετά από τρεις εβδομάδες, οι λοβοί αυτοί μεγαλώνουν σε μάζα που ισοδυναμεί με το αρχικό μέγεθος του ήπατος. Το σχήμα του ανέπαφου ήπατος δεν αποκαθίσταται (από Goss, 1992).

γοντες (κίρρωση), ο ινώδης ιστός εναποτίθεται σε περιοχές όπου έχουν πεθάνει τα ηπατικά κύτταρα (Vracko, 1974, Seyen και Raghov, 1992). Αν και το ήπαρ συχνά αναφέρεται στην βιβλιογραφία ως το όργανο-εξαιρέση στα ενήλικα θηλαστικά λόγω της πλήρους αναγέννησής του, οι παρατηρήσεις που αναφέρονται εδώ δείχνουν μια διαδικασία ίασης πολύ διαφορετική από την αυτόματη αναγέννηση, όπως αυτή ορίζεται παραπάνω στο παράδειγμα της αναγέννησης μελών σε ορισμένα αμφίβια (βλ. εικ. 1.2).

Αν στρέψουμε τώρα την προσοχή μας από το ήπαρ στο καρδιαγγειακό σύστημα, διαπιστώνουμε ότι το τοίχωμα των αιμοφόρων αγγείων μπορεί να τραυματιστεί όχι μόνο από άμεσο τραύμα αλλά και από χρόνια υπέρταση. Ο σχηματισμός αθηροσκληρωτικής πλάκας φαίνεται να είναι μια παθολογική αντίδραση στον εσωτερικό τραυματισμό (Stemerman, 1973). Ένα από τα αποτελέσματα μιας τέτοιας χρόνιας καταχρηστικής συμπεριφοράς είναι η συσσώρευση ελαστίνης, όπως επίσης και ο σχηματισμός ινώδους ιστού με βάση το κολλαγόνο (Davidson et al., 1992). Τα συνδυαστικά αποτελέσματα της διαδικασίας ανάπτυξης είναι η αυξημένη δυσκαμψία του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων και η στένωση, ακόμα και η απόφραξη του αυλού (Stemerman and Ross, 1972, Davidson et al., 1992).

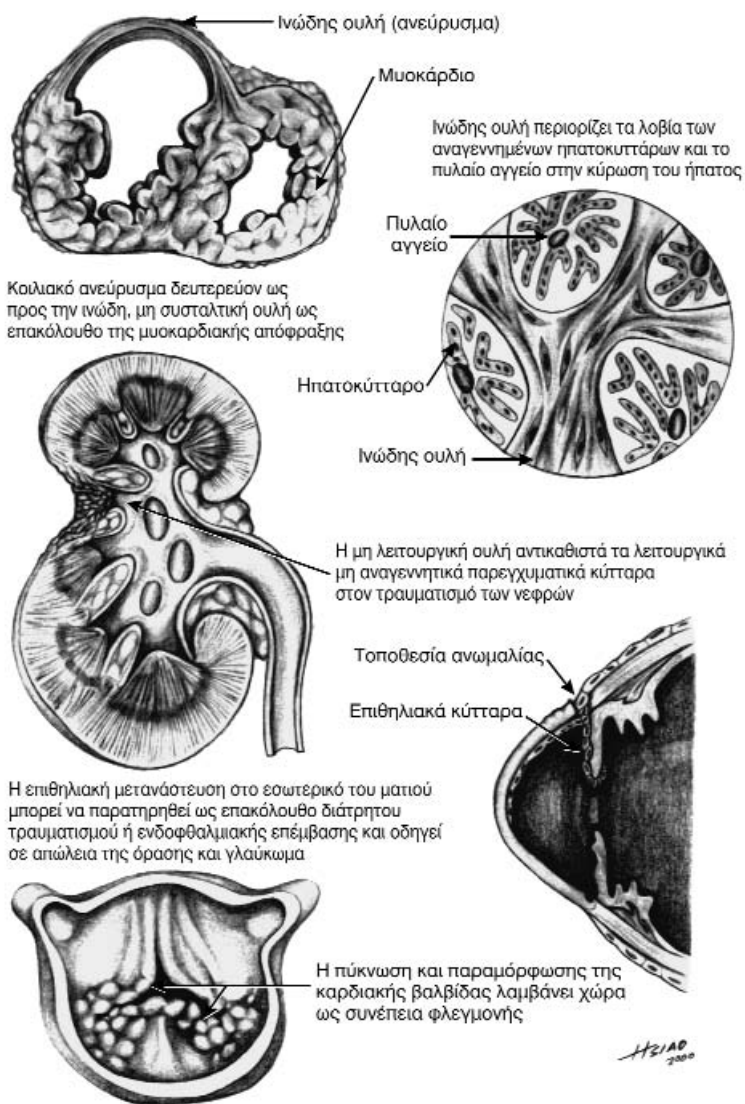
Σε ένα άλλο παράδειγμα από το καρδιαγγειακό σύστημα, βλέπουμε πως έχει αναφερθεί ότι ο καρδιακός μυς αντιστέκεται σθεναρά στην αναγέννηση (Polezhaev, 1972, Stocum, 1995). Η κυτταρολογία του θανάτου του καρδιακού μυ λόγω έλλειψης οξυγόνου (ισχαιμία) έχει μελετηθεί εκτενώς και τα αποτελέσματα της διαδικασίας ίασης φαίνεται ότι είναι σχεδόν ταυτόσημα με τα ευρήματα μετά από χειρουργικές τομές αυτού του ιστού. Σε καμία από αυτές τις περιπτώσεις δεν υπήρχε νέος σχηματισμός μυ, αντίθετα παρατηρήθηκε παντού ανάπλαση του ινώδη ιστού (McMinn, 1969).

Οι ιστοί του κεντρικού νευρικού συστήματος (νωτιαίος μυελός, εγκέφαλος) αντιστέκονται επίσης σθεναρά στην αναγέννηση (Cajal, 1928, Hay, 1966, Stocum, 1995). Αντίθετα με την αντίδραση στον τραυματισμό που εμφανίζει το περιφερικό νευρικό σύστημα, ένας συνθλιπτικός τραυματισμός στον νωτιαίο μυελό δεν φαίνεται να ακολουθείται από οποιοδήποτε είδους αυτόματη αναγέννηση (Eng et al., 1987, Liuzzi και Lasek, 1987). Αντίθετα έχει αναφερθεί σχηματισμός ουλής (Cajal, 1928) η οποία θεωρείται και η κύρια αιτία μη αναγέννησης του τραυματισμένου νωτιαίου μυελού (Kierman, 1979). Υποστηρίζεται ότι υπάρχει μια ουσιαστική διαφορά ανάμεσα στα πρότυπα ίασης των αλλοιώσεων στο περιφερικό (ΠΝΣ) και στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Οι ενδονευρικοί σωλήνες που είναι πανταχού

παρόντες στα περιφερικά νεύρα και που συχνά χρεώνονται το μικρό αλλά πεπερασμένο ποσοστό της αναγέννησης στο ΠΝΣ, απουσιάζουν στο ΚΝΣ. Συνεπώς, η επιμήκυνση του νωτιαίου άξονα δεν είναι δυνατή, γιατί τα μη νευρωνικά (νευρογλειικά) κύτταρα στο ΚΝΣ δεν έχουν τις κατάλληλες εντολές (Rutka et al., 1988).

Άλλα παραδείγματα μη αναστρέψιμου τραυματισμού συναντώνται στο μυοσκελετικό σύστημα. Οι αρθρικοί χόνδροι, το λεπτό αλλά σκληρό στρώμα ιστού που επικαλύπτει τις επιφάνειες των οστών σε μια άρθρωση, δεν έχουν ροή αίματος. Κατά συνέπεια, όταν ο χόνδρος τραυματιστεί, δεν υπάρχουν παρά ελάχιστες ενδείξεις της κλασσικής φλεγμονώδους αντίδρασης που φυσιολογικά τροφοδοτεί μέσα σε λίγα λεπτά το σημείο εμφάνισης της ανωμαλίας με στοιχεία αίματος και με μια ποικιλία αυξητικών παραγόντων και κυτταρικούς τύπους ιστών. Το κύτταρο του χόνδρου (χονδροκύτταρο) είναι ο μοναχικός υπερασπιστής της συνοχής του ιστού στον χόνδρο και έτσι προκύπτει ένα πολύ μικρό ποσοστό σύνθεσης νέου ιστού (Campbell, 1969). Πολύ εντονότερη είναι η αντίδραση σε βαθύτερο τραυματισμό, που εκτείνεται κάτω από τον χόνδρο και στην περιοχή του υποχονδρικού οστού (Stocum, 1995). Στην περίπτωση αυτού του βαθύτερου τραυματισμού, προκύπτει στην πραγματικότητα μια φλεγμονώδης αντίδραση. Έτσι, η ανωμαλία του χόνδρου γεμίζει με ιστό που φαίνεται να αποτελείται εν μέρει από υαλοειδή χόνδρο, υποδηλώνοντας μερική αναγέννηση και εν μέρει ινοχόνδρο, υποδηλώνοντας ανάπλαση (Wornom και Buchman, 1992).

Η διατομή του σκελετικού μυ έχει μελετηθεί εκτενώς σε σχέση με την επούλωση των χειρουργικών τομών. Μετά από μια τομή το σαρκόπλασμα υποχωρεί σε μικρή απόσταση μέσα στο σαρκόλημμα, αφήνοντας έναν άδειο σωλήνα που σύντομα γεμίζει από εισβάλλοντα λευκοκύτταρα και μακροφάγα. Αν τα άκρα της τομής κρατούνται κοντά το ένα στο άλλο, προκύπτει εκβλάστηση και ένωση των κομμένων ινών, προκαλώντας έτσι αναγέννηση κατά μήκος αυτού του πολύ μικρού κενού (McMinn, 1969). Από την άλλη, έχουν αναφερθεί στοιχεία σχηματισμού ουλής, όταν η απόσταση μεταξύ των άκρων της τομής είναι μεγαλύτερη από λίγα χιλιοστά (Volkman, 1983, Allbrock, 1962). Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι ο σχηματισμός ουλής στο κενό αυτό διάστημα αποτρέπει την σύνδεση των μυϊκών ινών (McMinn, 1969). Αντίθετα, ο τραυματισμός του σκελετικού μυ με μεθόδους που σκοτώνουν τα κύτταρα χωρίς να αποδιοργανώνουν τη θεμέλια ουσία (ψύξη, ισχαιμία) συνεπάγεται τον επαναπληθυσμό του σημείου ανωμαλίας με νέα κύτταρα



Εικόνα 1.3. Τα περισσότερα όργανα επουλώνονται με μη αναστρέψιμο τρόπο (δηλ. με ανάπλαση παρά με αναγέννηση) μετά από εκτεταμένο οξύ τραυματισμό ή μετά από χρόνια προσβολή. Τα παραδείγματα που εμφανίζονται εδώ δείχνουν τις διαδικασίες ανάπλασης (αριστερά πάνω και ακολουθώντας τη φορά του ρολογιού) στον καρδιακό μυ, το ήπαρ, το μάτι, την καρδιακή βαλβίδα, και τους νεφρούς (Copyright, 1977. Icon learning Systems. Προσαρμόστηκε με την άδεια από την Icon learning Systems, θυγατρική της Havaas MediMedia USA Inc., σχεδιασμός Frank H. Netter, MD. Όλα τα δικαιώματα διατηρούνται). Όλα τα δικαιώματα ανήκουν στους ιδιοκτήτες του copyright.

και την ανάκτηση της φυσιολογικής δομής μετά από τρεις βδομάδες (Vrasko και Benditt, 1972).

Τα παραδείγματα αυτά δείχνουν την κυριαρχία του μη αναστρέψιμου τραυματισμού σε πολλά, εμφανώς διαφορετικά ανατομικά σημεία στα ενήλικα θηλαστικά. Κανένα όργανο, ούτε καν το ήπαρ, δεν κατορθώνει να αποφύγει τη μη αναστρέψιμη απώλεια της δομής και λειτουργίας του στο σημείο του τραυματισμού (βλ. εικ. 1.3).

1.8. Το κρίσιμο μέγεθος της ανωμαλίας σε σχέση με τη φύση του τραυματισμένου ιστού

Συχνά φαίνεται ότι το μέγεθος της πληγής, ή η σοβαρότητα του τραυματισμού υπαγορεύουν το αποτέλεσμα της διαδικασίας ίασης. Οι πληγές που είναι βαθιές ή εκτενείς σε όγκο συχνά θεωρούνται μη αναστρέψιμες. Στο κεφάλαιο αυτό, θα εξετάσουμε ιστούς σε διαφορετικά όργανα, για να απαντήσουμε το ερώτημα: τι καθιστά έναν τραυματισμό μη αναστρέψιμο; Είναι το μέγεθος της προκύπτουσας πληγής ή η φύση των τραυματισμένων ιστών;

Οι επιθηλιακοί και ενδοθηλιακοί ιστοί σε όλα τα ανατομικά σημεία αναφέρονται ευρέως ως ικανοί να αναγεννηθούν αυτόματα, χωρίς εμφανή απώλεια των δομικών ή λειτουργικών τους χαρακτηριστικών (Hay, 1966). Για παράδειγμα η επιδερμίδα του δέρματος, ένα στρώμα κυτταρικού ιστού με πάχος περίπου 100 μm, αποτελείται από αρκετά κυτταρικά στρώματα σε συνθήκες αυξημένης διαφοροποίησης. Ένας αναπαραγόμενος και αναστρέψιμος τραυματισμός της επιδερμίδας μπορεί να προκληθεί με τη χρήση μιας κολλητικής ταινίας (Pinkus, 1952, Stoschek et al., 1992). Σε μια μελέτη, όταν η ταινία εφαρμόστηκε δέκα φορές στην ουρά ενός ποντικού, αφαιρέθηκε όλο το κερατοειδές στρώμα και λίγα στρώματα από το κοκκιώδες στρώμα. Ωστόσο, τα βασικά και νωτιαία στρώματα παρέμειναν ανέπαφα. Τρεις μέρες αργότερα, η επιδερμίδα είχε γίνει τρεις φορές πιο χονδρή (υπερπλασία) και άρχισε να επανεμφανίζεται το κερατοειδές στρώμα. Την 7η ημέρα η επιδερμίδα επέστρεψε στο αρχικό της πάχος προ τραυματισμού και είχε εμφανώς αποκατασταθεί (Stoschek et al., 1992). Σε αντίθετη περίπτωση, μια αύξηση του βάθους του τραύματος έτσι ώστε να περιλάβει και το υποκείμενο στρώμα του δέρματος οδήγησε σε μη αναστρέψιμο τραυματισμό (Billingham και Medawar, 1955, Ross και Benditt, 1961, Luccioli et al., 1964, Dunphy και Van Winkle, 1968, Madden, 1972, Peacock και Van Winkle, 1976, Goss, 1992). Ο κερατοειδής χιτώνας του ματιού μας δίνει ένα ακό-