



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ-ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ»
ΕΠΙΣΤ. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: Δ. ΔΑΜΙΓΟΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

**Διαφορές των παραγόντων πυροδότησης κεφαλαλγίας μεταξύ
των σημαντικότερων υποτύπων των πρωτοπαθών κεφαλαλγιών.**

**Μελέτη σε δείγμα ασθενών νευρολογικής κλινικής σε
νοσοκομείο της Αθήνας**

Σπουδάστρια:

Πετσίτη Αργυρώ, Ιατρός (Α.Μ. 80)

Επιβλέπουσα καθηγήτρια:

Γκούβα Μαίρη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νοσηλευτικής ΤΕΙ Ηπείρου

Τριμελής Επιτροπή Αξιολόγησης:

Δαμίγος Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Ψυχολογίας, Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων

Ευαγγέλου Άγγελος, Ομότιμος Καθηγητής Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
Καλφακάκου Βασιλική, Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ιωάννινα, 2011

Πίνακας περιεχομένων

Ευχαριστίες

Περίληψη

Summary

Εισαγωγή

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΟΞΥΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.2 Μετεγχειρητικός πόνος

1.3 Οξύς μετεγχειρητικός πόνος

1.4 Προέλευση και χαρακτηριστικά μετεγχειρητικού πόνου

1.5 Οξύς μετεγχειρητικός πόνος και επιπτώσεις

1.6 Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα

1.7 Επιδράσεις στο αναπνευστικό σύστημα

1.8 Επιδράσεις στο πεπτικό και ουροποιητικό σύστημα

1.9 Ανοσολογικές επιδράσεις

1.10 Ψυχολογικές επιδράσεις

1.11 Επιδράσεις στο ενδοκρινικό σύστημα και το μεταβολισμό

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΟΞΕΩΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΣ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ

2.1 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΟΞΕΩΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ

2.2 ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΣ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ

2.2.1 ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ

2.2.2 ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ

2.2.3 ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΥ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ, ΒΑΘΟΣ

3.1. ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

3.2 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

3.3 ΒΑΘΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

3.4 ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΒΑΘΟΥΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

3.5 Bispectral index (BIS)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΜΝΗΜΗ, ΕΚΔΗΛΗ ΜΝΗΜΗ, ΑΔΗΛΗ ΜΝΗΜΗ

4.1 Ασυνείδητη επεξεργασία κατά την αναισθησία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΜΝΗΜΗ ΚΑΙ ΠΟΝΟΣ ΚΟΙΝΕΣ ΝΕΥΡΩΝΙΚΕΣ ΟΔΟΙ ΑΛΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

ΜΕΡΟΣ Β

Κεφάλαιο 1 Ανάλυση του ερευνητικού έργου

1.1 Σκοπός της έρευνας

1.2 Σημασία της έρευνας

1.3 Οριοθετήσεις της έρευνας

1.4 Περιορισμοί της έρευνας

1.5 Ερευνητικά ερωτήματα

1.6 Υποθέσεις της έρευνας

Κεφάλαιο 2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 Υλικό

2.1.1 Ορισμός πληθυσμού στόχου Κριτήρια επιλογής / αποκλεισμού

2.1.2 Μέθοδος δειγματοληψίας

2.1.3 Διαδικασία συλλογής δεδομένων

2.2 Μέθοδος της έρευνας

2.3 Όργανα συλλογής δεδομένων

The Visual Analogue Scale (VAS)

Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Ερωτηματολόγια της έρευνας

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσά μου, καθηγήτρια Μαίρη Γκούβα, τόσο για τις πολύτιμες συμβουλές της όσον αφορά την δημιουργία και την υποστήριξη μιας μεταπτυχιακής διατριβής όσο και διότι ήταν εκείνη που με παρότρυνε να επιδιώξω την παρακολούθηση αυτού του μεταπτυχιακού.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τους συναδέλφους μου ειδικούς και ειδικευμένους αναισθησιολόγους του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας των οποίων η βοήθεια ήταν ανεκτίμητη στην συλλογή δεδομένων για την έρευνά μου.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ θεωρώ ότι οφείλω στην κ. Ευτυχίδου Ελένη η οποία με τις συμβουλές της και τις τοποθετήσεις της στάθηκε έμπνευση για μένα στην ολοκλήρωση αυτού του προγράμματος.

Ευχαριστώ πολύ την φίλη και συνάδελφο Τσακόγια Ζωή για την συμπαράστασή της, την υποστήριξή της και τις συμβουλές της στο δύσκολο έργο της συγγραφής. Επίσης θα πρέπει να ευχαριστήσω θερμά την οικογένειά μου και ιδιαιτέρως την κόρη μου που στάθηκε δίπλα μου και με βοήθησε με κάθε δυνατό τρόπο στην προσπάθειά μου αυτή.

Τελευταίο θα ήθελα να ευχαριστήσω αυτόν που θεωρώ σημαντικότερο τον Επίκουρο Καθηγητή Ιατρικής Ψυχολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κ Δαμίγο Δημήτριο τόσο για την δυνατότητα που μου έδωσε να παρακολουθήσω το συγκεκριμένο μεταπτυχιακό όσο και την κατανόηση που έδειξε σε μένα. Οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ διότι η εμπειρία αυτού του μεταπτυχιακού τροποποίησε σε μεγάλο βαθμό την αντίληψή μου για τον πόνο και ιδιαιτέρως για την θεραπευτική σχέση με τον ασθενή. Ολοκληρώνοντας το συγκεκριμένο μεταπτυχιακό θεωρώ ότι εμπλουτίστηκα ως γιατρός.

Περίληψη

Ο σκοπός της παρούσας προοπτικής μελέτης παρατήρησης ήταν να διερευνηθεί

πρωταρχικώς εάν το μεγάλο βάθος αναισθησίας συσχετίζεται με τον οξύ μετεγχειρητικό πόνο και δευτερογενώς η επίδραση του φύλλου και του μορφωτικού επιπέδου στον οξύ μετεγχειρητικό πόνο. Για τον σκοπό της έρευνας μελετήθηκαν 100 ασθενείς (δείγμα της έρευνας) που προσήλθαν στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας για να υποβληθούν σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις κοιλίας (προβλεπόμενος χειρουργικός χρόνος άνω των 2 ωρών). Έγιναν καταγραφές δημογραφικών δεδομένων, ιατρικού ιστορικού των ασθενών, διεγχειρητικές καταγραφές ζωτικών σημείων και του βάθους αναισθησίας με την χρήση του BIS monitor, καθώς και μετεγχειρητική καταγραφή του πόνου με την χρήση της κλίμακας VAS. Η πολυπαραγοντική ανάλυση συσχέτισης που έγινε με την χρήση του SPSS v16 for windows έδειξε ότι το φύλλο και το μορφωτικό επίπεδο έχουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ένταση του οξέως μετεγχειρητικού πόνου. Επίσης το μεγάλο βάθος αναισθησίας έχει αρνητικά στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ένταση του οξέως μετεγχειρητικού πόνου.

Λέξεις κλειδιά: βάθος αναισθησίας, οξύ μετεγχειρητικός πόνος, μείζονες επεμβάσεις

Summary

The purpose of this research was to study the influence of Total Deep Hypnotic Time (BIS<40) during major abdominal surgery on postoperative pain. We designed a prospective observational study with a view to assess the impact of

several variables and especially deep hypnotic time (BIS<40) on postoperative pain. Patients considered eligible for the study were all >18yrs old, mentally stable patients scheduled for major abdominal surgery with an expected duration of more than two hours. Total Deep Hypnotic Time (TDHT) along with other variables (sex educational status) that possibly influence the pain was analyzed by using multivariate logistic regression analysis in 100 consecutive patients. Our results show that there is a regression between pain and total deep hypnotic time, the deeper anesthesia is the lesser pain for patients postoperatively. Our results about sex and education status show that women probably have more severe pain than men and highly educated people as well.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΟΞΥΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ

1.1ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο μετεγχειρητικός πόνος αποτελεί το σημαντικότερο μηχανισμό άμυνας του οργανισμού και το πιο πρώιμο στοιχείο της φύσης που έχει σχέση με τη νοσηρότητα. Είναι μια υποκειμενική και προσωπική αίσθηση, διαφορετική από τις καθημερινές αισθήσεις, που εξυπηρετεί μια προστατευτική λειτουργία, επειδή σηματοδοτεί την παρουσία επικείμενης βλάβης ή ενεργού βλάβης εντός του σώματος και επιτρέπει στο άτομο να αποφύγει τη βλάβη ή την επιδείνωση της.

Αυτό όμως έχει ευνοϊκή επίδραση στον οργανισμό για περιορισμένη μόνο περίοδο. Παράλληλα, ο πόνος προκαλεί πολύπλοκες νευροορμονικές και ψυχολογικές απαντήσεις, που αρχικά βοηθούν στην διατήρηση της ομοιόστασης. Η παράταση, όμως του πόνου μπορεί να προκαλέσει παρατεταμένες ή εκτεταμένες απαντήσεις και να οδηγήσει σε ανεπιθύμητα αποτελέσματα.^{1,2}

1.2 Μετεγχειρητικός πόνος

Όλοι οι τύποι χειρουργικών επεμβάσεων είναι επώδυνοι και προκαλούν ποικίλα αρνητικά επακόλουθα για τον ασθενή. 3,4 Ο μετεγχειρητικός πόνος χαρακτηρίζεται συχνά ως οξύς αλγαισθητικός πόνος προερχόμενος από την τομή.

Η έννοια του μετεγχειρητικού πόνου αποτελεί πεδίο ιδιαίτερου ενδιαφέροντος⁵ και έναν από τους συνηθέστερους φόβους των ασθενών. 6Προκαλεί πλήθος δυσάρεστων αισθητικών, συναισθηματικών και νοητικών εμπειριών που συνοδεύονται από αντιδράσεις του ΑΝΣ, ψυχολογικές και συμπεριφοράς που επιταχύνονται από τη χειρουργική βλάβη.^{7,8} Όλα αυτά παρατείνουν την παραμονή στο νοσοκομείο, αυξάνουν το κόστος υγείας και ελαττώνουν την ικανοποίηση του ασθενή.^{9,10} Όλα τα πολυάριθμα φυσιολογικά και ψυχολογικά στοιχεία που περικλείει ο μετεγχειρητικός πόνος μπορούν να τον διαφοροποιήσουν σε οξύ, που λαμβάνει χώρα στο περιφερικό νευρικό σύστημα και σε χρόνιο, που λαμβάνει χώρα στο ΚΝΣ.¹¹

1.3 Οξύς μετεγχειρητικός πόνος

Η φυσιολογική προβλεπόμενη απάντηση σε επιβλαβή ερεθίσματα(χημικά, θερμικά, μηχανικά),που προκαλείται όταν, από περιφερικούς μηχανισμούς, ενεργοποιούνται οι αλγούποδοχείς και μεταβιβάζουν κεντρομόλες ώσεις στο συνειδητό επίπεδο.

Πρόκειται για μια πολύπλοκη αντίδραση συνδεδεμένη με αναστρέψιμη βλάβη των

περιφερικών ιστών μετά από επέμβαση, σπλαχνική διάταση ή οξεία νόσο. Θεωρείται σύμπτωμα που, βιολογικά, έχει προειδοποιητική, διαγνωστική ή θεραπευτική αξία. Ο ορισμός που δόθηκε από την ASA είναι « ο πόνος που εμφανίζεται σε χειρουργικό ασθενή, εξαιτίας προϋπάρχουσας νόσου, της χειρουργικής επέμβασης ή ένας συνδυασμός από πηγές σχετικές με την νόσο ή την επέμβαση».12,13

Χαρακτηρίζεται από πρόσφατη έναρξη, βραχεία διάρκεια και μπορεί να εμφανίζεται με αυξανόμενη ένταση ή διακεκομμένα. Η ένταση του ποικίλλει, σχετίζεται με την έκταση του ιστικού τραύματος, είναι μεγαλύτερη τις πρώτες 24-72 ώρες και σταδιακά μειώνεται καθώς επουλώνεται η βλάβη. Επεμβάσεις στο θώρακα και την άνω κοιλία είναι πιο επώδυνες από επεμβάσεις στην κάτω κοιλία, που με τη σειρά τους είναι πιο επώδυνες από επεμβάσεις στα κάτω άκρα.1 Ο πόνος, συνήθως εκδηλώνεται με τρόπους που μπορούν εύκολα να περιγραφούν και να παρατηρηθούν. Μπορεί, για παράδειγμα να προκαλέσει εφίδρωση ή αύξηση του καρδιακού ρυθμού.6

1.4 Προέλευση και χαρακτηριστικά μετεγχειρητικού πόνου

Ο μετεγχειρητικός πόνος μπορεί να διαχωριστεί σε :

Σωματικό: προερχόμενος από τις περισσότερες δομές του σώματος κυρίως όμως από το μυοσκελετικό σύστημα. Άγεται με Αδ και C ίνες και είναι συνεχής επιφανειακός(δέρμα) ή βύθιος(περιτονίες, μύες, υπεζωκότας),σφύζων, διαξιφιστικός, με σαφή εντόπιση στο αντίστοιχο νευροτόμιο. Σε τραυματισμό η χειρουργική επέμβαση μεγάλων αρθρώσεων, συμβαίνει μαζική ενεργοποίηση του συστήματος αγωγής του πόνου στην περιοχή με αποτέλεσμα έντονο πόνο και ισχυρό αντανακλαστικό σπασμό των παρακείμενων μυών.

Σπλαχνικό: προερχόμενος από αυτόνομες νευρικές ίνες που νευρώνουν τις λείες μυϊκές ίνες των σπλάχνων. Άγεται κυρίως με C ίνες και λιγότερες Αδ. Είναι συνεχής, βύθιος, αμβλύς, συσφυγκτικός με ασαφή και διάχυτη εντόπιση. Να

σημειωθεί ότι τα παρεγχυματώδη σπλάγχνα δεν πονούν (εγκέφαλος, ήπαρ, πνεύμονες, σπλήνας) παρά μόνο οι μήνιγγες, οι κάψες και οι περιτονίες.^{14,15}

1.5 Οξύς μετεγχειρητικός πόνος και επιπτώσεις

1.6 Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα

Η καρδιακή νοσηρότητα αποτελεί την πρωταρχική αιτία θανάτου κατά την περιεγχειρητική περίοδο και κυμαίνεται από 2%-15% σε αρρώστους υψηλού κινδύνου. Ο έντονος μετεγχειρητικός πόνος μπορεί να προκαλέσει διαμέσου της διέγερσης του συμπαθητικού, ταχυκαρδία, υπέρταση, περιφερική αγγειοσύσπαση, αύξηση του καρδιακού έργου, και της κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο. Αυτές οι διαταραχές μπορεί να αποβούν επικίνδυνες για τη ζωή του αρρώστου με καρδιολογικά προβλήματα προκαλώντας ισχαιμία του μυοκαρδίου ή/και έμφραγμα.²³ Αν η κατανάλωση οξυγόνου υπερβεί την παροχή του τότε θα προκληθεί ισχαιμία η οποία στη μετεγχειρητική περίοδο πιθανόν να είναι σιωπηρή. Η ισχαιμία που παρατηρείται μετεγχειρητικά είναι συχνότερη, εντονότερη και πιο παρατεταμένη από ότι, εάν συμβεί πρό ή διεγχειρητικά. Η αύξηση του τόνου του συμπαθητικού μπορεί επίσης να μεταβάλλει τη ροή του αίματος σε ορισμένες ανατομικές περιοχές, οδηγώντας το αίμα από τα σπλάγχνα στον εγκέφαλο και την καρδιά. Η ελάττωση της ροής του αίματος μπορεί επίσης να επιβραδύνει την επούλωση των πληγών και την αύξηση του μυϊκού σπασμού. Ο έντονος πόνος μπορεί επίσης να ελαττώσει την κινητικότητα του ασθενούς ευνοώντας την ανάπτυξη της φλεβικής στάσης. Αύξηση του ινοδωγόνου και της ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων αυξάνει την πηκτικότητα

του αίματος. Αμφότεροι οι παράγοντες αυτοί αυξάνουν τον κίνδυνο εν τω βάθει θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής.^{24,25}

1.7 Επιδράσεις στο αναπνευστικό σύστημα

Οι αναπνευστικές διαταραχές αποτελούν τυπικές επιπλοκές του πόνου των θωρακικών και των ανώτερων ενδοκοιλιακών επεμβάσεων. Ήδη από το 1910 ο Pasteur περιέγραψε ατελακτασία σε κοιλιακές επεμβάσεις,²⁶ ενώ ο Beecher αναφέρει ότι η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα ελαττώνεται σημαντικά μετά από λαπαροτομία. Η μείωση της κινητικότητας του θώρακα και η αύξηση του τόνου των κοιλιακών μυών οδηγεί σε επιπόλαιη αναπνοή και ανεπαρκή βήχα, με αποτέλεσμα κατακράτηση εκκρίσεων, ατελεκτασίες, υποξαιμία και τελικά λοίμωξη και ανεπάρκεια, ανάλογη του βαθμού της αναπνευστικής βλάβης. Επίσης λόγω της ακινησίας και του γενικευμένου μυϊκού σπασμού, προκαλείται φλεβική στάση, που είναι δυνατό να συντελέσουν στην εμφάνιση πνευμονικής εμβολής, που είναι η πιο συχνή αιτία θανάτου τις πρώτες δέκα μετεγχειρητικές μέρες. Περισσότερο επιβαρύνονται οι καπνιστές, οι ηλικιωμένοι και οι ασθενείς με προϋπάρχουσες παθήσεις των πνευμόνων. ²⁵

1.8 Επιδράσεις στο πεπτικό και ουροποιητικό σύστημα

Η επίδραση του πόνου στην κινητικότητα του πεπτικού και ουροποιητικού συστήματος μπορεί να οδηγήσει σε μετεγχειρητικό ειλεό, ναυτία, εμετό, δυσχέρεια στην ούρηση και επίσχεση ούρων. Το χειρουργικό stress προκαλεί υπερδραστικότητα του συμπαθητικού με αποτέλεσμα την αναστολή της

κινητικότητα του εντέρου. Επίσης, ο μετεγχειρητικός πόνος επηρεάζει σημαντικά τον χρόνο κένωσης του στομάχου.^{25,27}

1.9 Ανοσολογικές επιδράσεις

Η εκτίμηση του ανοσοποιητικού συστήματος κατά την περιεγχειρητική περίοδο, γίνεται δύσκολα. Ο πόνος προκαλεί ανοσοκαταστολή και παρατηρείται λευκοκυττάρωση με λεμφοπενία, καταστολή του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος και προδιάθεση για λοιμώξεις αλλά και μεταστάσεις σε περιπτώσεις κακοηθών όγκων.^{25,28}

1.10 Ψυχολογικές επιδράσεις

Ο πόνος ιδιαίτερα αν υπάρχουν προηγούμενες αρνητικές εμπειρίες, είναι δυνατόν να προκαλέσει άγχος και αϋπνία στον ασθενή, τα οποία με τη σειρά τους επιδεινώνουν τον πόνο δημιουργώντας φαύλο κύκλο. Μπορεί επίσης να επηρεάσει αρνητικά τις προσδοκίες και/ή τις αντιλήψεις του ασθενή σε σχέση με τον αναμενόμενο μετεγχειρητικό πόνο. Επιθετική ή ερειστική συμπεριφορά μπορεί να αποτελεί σημάδι άγχους και έντονου πόνου.²⁵

1.11 Επιδράσεις στο ενδοκρινικό σύστημα και το μεταβολισμό

Ο πόνος φαίνεται να παίζει ρόλο στην ενεργοποίηση της ‘‘απάντησης στο στρες’’. Η συνολική ενδοκρινική απάντηση στο τραύμα αντανακλάται σε μια αυξημένη έκκριση καταβολικών ορμονών(κατεχολαμίνες, κορτιζόλη αυξητική ορμόνη, γλυκαγόνη κ.α)και μια μειωμένη έκκριση αναβολικών ορμονών (ινσουλίνη, τεστοστερόνη). Αν δεν διακοπεί η ορμονική απάντηση της χειρουργικής διαδικασίας, οδηγεί σε μεταβολισμό υδρογονανθράκων, αποδόμηση πρωτεϊνών,

κινητοποίηση ελευθέρων λιπαρών οξέων, κατακράτηση νατρίου και νερού. Η υποθαλαμική ενεργοποίηση του συμπαθητικού αυξάνει την έκκριση κατεχολαμινών από το φλοιό των επινεφριδίων και απελευθερώνει νορεπινεφρίνη από τις προσυναπτικές απολήξεις.²⁵

Η κατανόηση όλων αυτών των φυσιολογικών και ψυχολογικών αντιδράσεων του μη επαρκώς ανακουφιζόμενου πόνου δεν είναι πρόσφατη. Το 1987 οι Nimmo & Duthie²⁹ ξεχώρισαν τέσσερις μείζονες ανεπιθύμητες δράσεις του σοβαρού μετεγχειρητικού πόνου.

- Περιορισμός αναπνευστικών κινήσεων, ιδίως μετά από υψηλή λαπαροτομή ή θωρακοτομή.
- Μειωμένη κινητοποίηση εξαιτίας του πόνου των κινήσεων.
- Αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα.

Ορμονική και μεταβολική δραστηριότητα, που προκαλείται από τη χειρουργική επέμβαση και επιδεινώνεται με την αύξηση του πόνου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΟΞΕΩΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΣ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ

2.1 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΟΞΕΩΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που επηρεάζουν την διαβάθμιση του πόνου μετεγχειρητικά. Στην κλινική πράξη ο τύπος της χειρουργικής επέμβασης είναι ο μόνος παράγοντας που καθορίζει την αρχική αναλγητική τεχνική η οποία κωδικοποιείται συχνά με πρωτόκολλα και κατευθυντήριες οδηγίες. Άλλοι σημαντικοί προεγχειρητικοί προγνωστικοί δείκτες είναι το γυναικείο φύλο, η σοβαρότητα του πόνου προεγχειρητικά και το νεαρό της ηλικίας.

Τέλος το προεγχειρητικό άγχος έχει αναγνωριστεί σαν ένας σημαντικός προγνωστικός δείκτης σοβαρού μετεγχειρητικού πόνου.

Ο μετεγχειρητικός πόνος σήμερα σπάνια αντιμετωπίζεται με μονοθεραπεία. Η πολυπαραγοντική αντιμετώπιση του ιδιαίτερα σε μεγάλες επεμβάσεις είναι ο κανόνας.(30) Ο συνδυασμός των αναλγητικών παραγόντων προσφέρει καλλίτερη αναλγησία με μικρότερα δοσολογικά σχήματα ώστε να εκμεταλλεύεται κανείς τα πλεονεκτήματά τους και να ελαχιστοποιούνται οι παρενέργειές τους. Οι συνήθως χρησιμοποιούμενοι αναλγητικοί παράγοντες είναι:

- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) και παρακεταμόλη που μειώνουν τον σωματικό πόνο που προκαλείται από το χειρ. τραύμα και την φλεγμονώδη αντίδραση.
- Τοπικά αναισθητικά που αποκλείουν τα επώδυνα ερεθίσματα τόσο περιφερικά όσο και κεντρικά σε επίπεδο Ν.Μ.
- Οπιοειδή που παρεμποδίζουν την μετάδοση του σωματικού και σπλαχνικού πόνου δρώντας σε νωτιαίο και υπερνωτιαίο επίπεδο

-Συμπληρωματικοί παράγοντες όπως αντικαταθλιπτικά, κορτικοστεροειδή, αντιεπιληπτικά, αντιισταμινικά α2 blockers..

Μέχρι σήμερα ευρέως διαδεδομένες είναι οι συμβατικές μέθοδοι μετεγχειρητικής αναλγησίας που στηρίζονται κυρίως στη διακεκομμένη κατ' επίκληση ή και ανά τακτά χρονικά διαστήματα χορήγηση αναλγητικών φαρμάκων. Αποτελούν μια ορθολογιστική προσέγγιση στην αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου καθώς είναι εύκολες, μη δαπανηρές, αρκετά αποτελεσματικές και δεν απαιτούν ιδιαίτερο χρόνο ή την παρουσία εξειδικευμένου προσωπικού πέρα των νοσηλευτών.(31)

Πρόκειται κυρίως για ενδομυϊκή ή και υποδόρια χορήγηση οπιοειδών , κυρίως μεπεριδίνης και ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια χορήγηση ΜΣΑΦ ή παρακεταμόλης. Σήμερα όμως τείνουν να ελαττωθούν οι θιασώτες των συμβατικών μεθόδων μετεγχειρητικής αναλγησίας, καθώς δεν εξασφαλίζουν άριστο αναλγητικό αποτέλεσμα και οι άρρωστοι βιώνουν σχεδόν πάντα ενοχλητικό μετεγχειρητικό πόνο. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα οπιοειδή και συγκεκριμένα η μεπεριδίνη χορηγούμενα IM εμφανίζουν αναλγητικό αποτέλεσμα όταν επιτευχθεί στο πλάσμα η ελάχιστη αποτελεσματική αναλγητική συγκέντρωση(MEAC). Ο χρόνος που απαιτείται γι αυτό αφήνει τον άρρωστο έκθετο σε ένα χρονικό διάστημα αθεράπευτου, δυσάρεστου μετεγχειρητικού πόνου.

Το peak της αναλγησίας μετά από IM χορήγηση μεπεριδίνης σε αρρώστους με φυσιολογική ηπατική και νεφρική λειτουργία οι οποίοι δεν βρίσκονται σε shock ούτε σε υποθερμία εμφανίζεται σε 30-50min.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της νορ-μεπεριδίνης (μεταβολίτου της μεπεριδίνης) είναι σημαντικά μεγαλύτερος εκείνου της μεπεριδίνης (3-5h), 8-21h, και σε αρρώστους με νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να φτάσει έως και τις 30h με αποτέλεσμα την σοβαρή έκθεσή τους στην τοξική δράση του φαρμάκου στο ΚΝΣ (σπασμογόνος δράση). Οι επαναλαμβανόμενες IM χορηγήσεις μεπεριδίνης εκθέτουν αθροιστικά τον άρρωστο στις γενικότερες γνωστές παρενέργειες των οπιοειδών με κύριο φόβο την ενδεχόμενη αναπνευστική καταστολή, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα και επιβαρυνόμενα άτομα.

Όσον αφορά τα ΜΣΑΦ αυτά ασκούν το αναλγητικό τους αποτέλεσμα μέσω αναστολής της σύνθεσης και απελευθέρωσης προσταγλανδινών στο επίπεδο της κυκλοοξυγενάσης (COX). Υπάρχουν τουλάχιστον δύο διαφορετικοί τύποι COX ενζύμων, COX1 και COX2. Μόνο η αναστολή του COX2 ενζύμου έχει αναλγητικό και αντιφλεγμονώδες αποτέλεσμα ενώ η αναστολή των COX1 ενοχοποιείται για

επιπλοκές από το γαστρεντερικό και τους νεφρούς καθώς και για διαταραχές της λειτουργίας των αιμοπεταλίων. Η σοβαρότητα αυτών των επιπλοκών οδήγησε στην αναζήτηση ασφαλέστερων κοζιμπών με εκλεκτική δράση.

Η ανεπαρκής αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου με ενδομυϊκή χορήγηση φαρμάκων οδήγησε στην ανάπτυξη περισσότερο εξειδικευμένων μεθόδων μετεγχειρητικής αναλγησίας όπως η ενδοφλέβια μετεγχειρητική αναλγησία η οποία ελέγχεται από τον ασθενή (PCA). Αυτή αποτελεί την πλέον εξελιγμένη μορφή της ενδοφλέβιας αναισθησίας και τυγχάνει ευρείας εφαρμογής για την αντιμετώπιση τόσο του μετεγχειρητικού όσο και άλλων ειδών πόνου. Αποτελεί τον καλύτερο τρόπο αντιμετώπισης του μετεγχειρητικού πόνου μετά την επισκληρίδιο αναλγησία διότι ο ασθενής έχοντας τον έλεγχο του δικού του πόνου και υπό την επίβλεψη του γιατρού που ρυθμίζει και θέτει τα ασφαλή όρια, επιτυγχάνει να συντηρεί τα επίπεδα της αναλγητικής ουσίας κοντά στα επίπεδα της ατομικής του MEAC.

Η εφαρμογή της PCA προϋποθέτει την χρησιμοποίηση ειδικών ηλεκτρονικών αντλιών. Οι παράμετροι που ρυθμίζονται είναι: η δόση φόρτισης (loading dose), η βασική χορήγηση (προαιρετικά), οι εφ' άπαξ χορηγήσεις (bolus), το αδρανές διάστημα (lockout interval) και η μέγιστη επιτρεπόμενη χορήγηση της αναλγητικής ουσίας σε χρονικό διάστημα 1-4 h (προαιρετικά). Ένδειξη αποτελούν όλα τα είδη του μέτριου έως σοβαρού μετεγχειρητικού πόνου ενώ απόλυτη αντένδειξη η άρνηση του ασθενούς, η αδυναμία κατανόησης της μεθόδου από τον ασθενή και αντένδειξη για χρήση φαρμάκων. Σχετικές αντενδείξεις είναι η υπνική άπνοια, η παθολογική παχυσαρκία, οι ακραίες ηλικίες και οι οργανικές ανεπάρκειες. Η ασφάλεια αυτής της μεθόδου που μπορεί να εφαρμοστεί και σε κοινό θάλαμο νοσηλείας εξαρτάται από την καλή λειτουργία της αντλίας, την γνώση της φαρμακοκινητικής και

φαρμακοδυναμικής των ουσιών που χρησιμοποιούνται και την επαγρύπνηση και τον συνεχή έλεγχο τόσο του ιατρικού όσο και του νοσηλευτικού προσωπικού.

Σύντομα αναμένεται και το διαδερμικό σύστημα ιοντοφόρησης με φεντανύλη.

Πρόκειται για ένα μικρό αυτόνομο σύστημα που επικολλάται κατ' ευθείαν στο στήθος ή στο άνω και έξω μέρος του βραχίονα ώστε να γίνεται σωστή απορρόφηση και να είναι εύκολα προσιτό από τον ασθενή. Επιτρέπει την χορήγηση κατ' επίκληση σταθερής δόσης φεντανύλης με αδρανές διάστημα 10min και διάρκεια 24h.

Αξίζει να γίνει ειδική αναφορά για τον οξύ μετεγχειρητικό πόνο στους υπερήλικες οι οποίοι αποτελούν μεγάλο και συνεχώς αυξανόμενο ποσοστό των χειρουργικών ασθενών. Σε αυτούς τους ασθενείς υπάρχει δυσκολία εκτίμησης του πόνου λόγω παρουσίας μετεγχειρητικής διαταραχής γνωστικών λειτουργιών ή άνοιας. Εκτιμάται ότι το 50-75% των υπερηλικών λαμβάνουν ανεπαρκή μετεγχειρητική αναλγησία. Για αυτούς τους ασθενείς προτείνεται οι δόσεις των χορηγούμενων οπιοειδών να μειώνονται στο μισό και η τιτλοποίηση να γίνεται με αργό ρυθμό. Η μεπεριδίνη δεν συνιστάται λόγω της αυξημένης αθροιστικής δράσης σε νεφρική ανεπάρκεια και διεγερτικής δράσης της νορμεπεριδίνης στο ΚΝΣ. Όσον αφορά τα ΜΣΑΦ υπάρχει 2-5 φορές αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας από το Γ.Σ. (νεφροτοξικότητα, καρδιοτοξικότητα). Κρίνεται πάντα απαραίτητη η επαρκής ενυδάτωση των υπερηλικών ασθενών για να παρέχεται επαρκής προστασία στους νεφρούς. Η μετεγχειρητική αναλγησία θα πρέπει να είναι πολυπαραγοντική και όπου είναι δυνατόν να χρησιμοποιείται PCA για καλλίτερη ανακούφιση από τον πόνο και ασφάλεια των αρρώστων.

2.2 ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΣ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ

2.2.1 Επισκληρίδιος Αναισθησία.

Οι χειρισμοί κατά την επισκληρίδιο αναισθησία και αναλγησία γίνονται σχεδόν σε επαφή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Εκτός από άμεσους τραυματισμούς με το υλικό προσπέλασης του επισκληρίδιου χώρου, και μόνο η χορήγηση ουσιών τόσο κοντά στον Νωτιαίο Μυελό μπορεί να έχει δραματικές επιπτώσεις. Γι αυτό, η χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών επισκληρίδιως διέπεται από αυστηρούς κανόνες, που έχουν εξαχθεί από τεκμηριωμένες μελέτες, και έχουν εγκριθεί από τους αρμόδιους φορείς κάθε χώρας, και μόνο με απολύτως συγκεκριμένη δοσολογία και καθορισμένες ενδείξεις.

Ιστορία

Η πρώτη εφαρμογή επισκληρίδιου χορήγησης φαρμακευτικών ουσιών αποδίδεται στον James Leonard Corning (1855-1923) (32) Την πραγματοποίησε, τυχαία, το 1885, έχοντας σαν στόχο τον υπαραχνοειδή χώρο και τη θεραπεία «χρόνιου ανυπνισμού». Το 1901 δημοσιεύθηκε στο Παρίσι η χρήση της ιεροκοκκυγικής επισκληρίδιου από τους Sicard (33) και Cathelin (34)

Πατέρας όμως της επισκληρίδιου αναισθησίας είναι ο Fidel Pages (1886-1923), που την εφάρμοσε ευρέως στην Ισπανία. (35)

Ο Edward B. Tuohy ανακοίνωσε το 1941 τον πρώτο επισκληρίδιο καθετηριασμό (36) χρησιμοποιώντας ένα νεογνικό ουροκαθετήρα και το 1945 την χρήση της βελόνας Huber (37) που έλαβε το όνομά του (βελόνα Tuohy). Το επόμενο μεγάλο άλμα έγινε τη δεκαετία του 1970 με την ανακάλυψη των υποδοχέων οπιοειδών στον νωτιαίο σωλήνα και τη λειτουργία τους. Αν και μερικοί θάνατοι και σοβαρά συμβάματα διέλυσαν τον μύθο, ότι η ραχιαία χορήγηση οπιοειδών σχεδόν θα έλυνε το πρόβλημα του μετεγχειρητικού πόνου, έκτοτε η χρήση της ραχιαίας αναισθησίας/αναλγησίας

κέρδισε σημαντικό έδαφος, τόσο στη θεραπεία του πόνου (οξύ και χρόνιου) όσο και στις χειρουργικές αίθουσες. Υπάρχουν μάλιστα συγκεκριμένες υποειδικότητες της Αναισθησιολογίας, που η χρήση ραχιαία φαρμακευτικών ουσιών δεν αποτελεί την εξαίρεση, αλλά τον κανόνα (πχ στη μαιευτική αναισθησία υπάρχουν ενδείξεις γενικής αναισθησίας και όχι το αντίθετο).

Ανατομία

Ο επισκληρίδιος χώρος, αποτελεί ένα από τα προστατευτικά στοιχεία του Νωτιαίου Μυελού, έχει τη μορφή κυλίνδρου (με περισσότερο τριγωνική διατομή), μέσα στον οποίο βρίσκεται ο υπαραχνοειδής χώρος, από τον οποίο χωρίζεται με τον υποσκληρίδιο χώρο, που ουσιαστικά είναι ότι υπάρχει (ή δεν υπάρχει..) μεταξύ σκληράς και αραχνοειδούς μήνιγγας. Ξεκινά από το ινιακό τρήμα και καταλήγει στον ιεροκοκκυγικό σύνδεσμο.

Το πρόσθιο «τοιχώμα» του επισκληρίδιου χώρου είναι ο οπίσθιος επιμήκης σύνδεσμος, που συνδέει τα σπονδυλικά σώματα και καλύπτει τους μεσοσπονδύλιους δίσκους.

Στα πλάγια υπάρχουν το περίστεο των σπονδυλικών τόξων και τα μεσοσπονδύλια τρήματα, τα οποία προσδίδουν στον επισκληρίδιο χώρο κομβολογοειδή ή ακτινολογικά πριονωτή μορφή. Τα μεσοσπονδύλια τρήματα, ουσιαστικά είναι ανοιχτές δίοδοι, που επιτρέπουν αφ' ενός την έξοδο των υγρών (τοπικών αναισθητικών και οπιοειδών) που χορηγούνται επισκληριδίως στους παρασπονύλιους χώρους και αφ' ετέρου επιτρέπουν την μεταφορά στην αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης στον επισκληρίδιο χώρο. Στον επισκληρίδιο χώρο η πίεση είναι φυσιολογικά αρνητική, σε σχέση με την ατμοσφαιρική πίεση. Η οπίσθια τέλος επιφάνεια αφορίζεται από το περίστεο των πετάλων των σπονδύλων και τον ωχρό σύνδεσμο, που τα συνδέει.

Ο επισκληρίδιος χώρος περιέχει κυρίως λιπώδη ιστό που είναι διαμερισματοποιημένος και εντοπίζεται κυρίως προσθιοπλάγια, (38) και αγγεία που καταλαμβάνουν, σχετικά, μεγάλη έκταση. Σε ορισμένα σημεία ο επισκληρίδιος χώρος είναι δυνητικός χώρος, δηλαδή η σκληρά μήνιγγα είναι σε επαφή με τα εξωτερικά όρια του.

Τόσο στην ελληνική, όσο και στη διεθνή ορολογία, υπάρχει σύγχυση σε σχέση με τη χρήση των όρων ραχιαία (spinal), υπαραχνοειδής (intrathecal) και επισκληρίδιος (epidural), με τον πρώτο συνήθως να σημαίνει το δεύτερο και ενίοτε και τον τρίτο μαζί. Εδώ ο όρος ραχιαία χρησιμοποιείται μόνο όταν περιλαμβάνονται ταυτόχρονα η υπαραχνοειδής και η επισκληρίδιος Τεχνική

Υπάρχουν αρκετές τεχνικές εντοπισμού του επισκληρίδιου χώρου. Όσον αφορά την προσπέλαση υπάρχουν η μέση και η παράμεση. Οι διαφορές οφείλονται κυρίως στις διαφορετικές ανατομικές σχέσεις που υπάρχουν στα διάφορα σημεία του επισκληρίδιου χώρου (στη θωρακική είναι πρακτικά ευκολότερη η παράμεση στην ιεροκοκκυγική η μέση) αλλά και από την κλινική εικόνα της σπονδυλικής στήλης.

Πρακτικά, στην φαρμακολογική επιλογή, η μέθοδος προσπέλασης δεν έχει σημασία.

Υπάρχουν επίσης τρεις μέθοδοι επιβεβαίωσης της σωστής εντόπισης του επισκληρίδιου χώρου (ανίχνευση της αντίστασης με αέρα ή φυσιολογικό ορό και η μέθοδος της σταγόνας). Εκτός από τα κλινικά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα που έχει κάθε μια από αυτές, οι δύο πρώτες μπορεί να έχουν επίδραση στη φαρμακολογική δράση. Ο μεν αέρας, που έστω και σε μικρή ποσότητα εισέρχεται στον επισκληρίδιο χώρο, μπορεί να προκαλέσει εμβολωματικό αποκλεισμό (39) (εμποδίζοντας την ομαλή διάχυση, είναι δυνατόν στα ίδια νευροτόμια να υπάρχουν σημεία που έχουν ή δεν έχουν αποκλεισμό), ενώ ο φυσιολογικός ορός μπορεί να

προκαλέσει αραίωση της ουσίας που χορηγείται ή ανεπιθύμητη επέκταση της φαρμακολογικής δράσης.

Φαρμακολογία Φαρμακοδυναμική

Τα οπιοειδή προκαλούν αναλγησία με τη σύνδεσή τους στους ειδικούς υποδοχείς οπιοειδών με συνακόλουθη αναστολή της δράσης της αδενυλοκυκλάσης πάνω στους δίαυλους K και την αναστολή των διαύλων Ca μειώνοντας την νευρωνική δραστηριότητα.

Τα τοπικά αναισθητικά από την άλλη, πρέπει να εισέλθουν στο νευρικό κύτταρο, να συνδεθούν με τον δίαυλο του Na τον οποίον αποκλείουν, εμποδίζοντας έτσι την δυνατότητα αγωγής του δυναμικού ενέργειας. Οι α-διεγέρτες ενεργοποιούν το κατιόν νοραδρενεργικό ανασταλτικόσύστημα και αναστέλλοντας τη συναπτική μετάδοση μ έσα στο οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού με ενεργοποίηση των νωτιαίων χολινεργικών νευρώνων. (40)

Οι ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων εμποδίζουν τη διέγερση που προκαλούν τα διεγερτικά αμινοξέα (γλουταμίνη) στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού, μειώνοντας τη πιθανότητα εμφάνισης νευροπαθητικού πόνου. (41)

Η νεοστιγμίνη εκφράζει την αναλγητική της δράση, τουλάχιστον εν μέρει, αναστέλλοντας την ακετυλοχολινεστεράση που υπάρχει στις μήνιγγες και η οποία αφενός έχει ρόλο φραγμού διόδου ουσίων στον υπαραχνοειδή χώρο, αφ' ετέρου χρησιμεύει στον μεταβολισμό νευροδιαβιβαστών και νευροπεπτιδίων. (42) Ένας άλλος μηχανισμός μπορεί να είναι με την αύξηση της ακετυλοχολίνης στο χολινεργικό σύστημα μετάδοσης και αντίληψης του πόνου. (43)

Ο μηχανισμός δράσης της μακκλοφαίνης δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένος, αλλά φαίνεται ότι αναστέλλει τα μονο- και πολυσυναπτικά αντανακλαστικά σε νωτιαίο επίπεδο, ίσως μέσω μείωσης των διεγερτικών νευροδιαβιβαστών. (44)

Φαρμακοκινητική

Όλες οι ουσίες που χορηγούνται επισκληριδίως θα πρέπει να περάσουν κάποια ανατομικά στοιχεία προτού φτάσουν στο στόχο τους, που για τα τοπικά αναισθητικά είναι το προγαγγλιονικό τμήμα των νωτιαίων νευρικών ριζών, ενώ για τα οπιοειδή τα οπίσθια κέρατα της φαιάς, και κυρίως η στιβάδα II, όπου βρίσκονται οι υποδοχείς οπιοειδών, πράγμα που σημαίνει ότι, επιπλέον, θα πρέπει να περάσουν την περιβάλλουσα λευκή ουσία για να φτάσουν εκεί. (47)

. Συνοπτικά, οι διάφορες «παγίδες» που είναι στημένες στις ουσίες που χορηγούνται επισκληριδίως είναι οι εξής:

1. Επισκληριδίως λιπώδης ιστός. Ειδικά υδρόφοβες ουσίες, σε ένα μεγάλο ποσοστό «παγιδεύονται» στο επισκληρίδιο λίπος, από όπου μεταφέρονται στην κυκλοφορία και επομένως δεν μπορούν να προκαλέσουν το φαρμακολογικό τους αποτέλεσμα στο νωτιαίο σωλήνα. Το ενδιαφέρον είναι ότι αυτό ισχύει και για ουσίες που χορηγούνται υπαραχνοειδώς. (45)

2. Η σκληρά μήνιγγα. Αν και αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο και ελαστικές ίνες, εν τούτοις καλύπτεται από ένα εκτεταμένο αγγειακό πλέγμα, το οποίο είναι υπεύθυνο για τον μεγαλύτερο ποσοστό απομάκρυνσης από τον επισκληριδίιο χώρο υδρόφοβων ουσιών, πριν αυτές φτάσουν στο στόχο τους. Παρά το μέγεθός της όμως, η σκληρά μήνιγγα δεν αποτελεί τον κυριότερο φραγμό.

3. Η αραχνοειδής μήνιγγα. Αποτελεί το 90% της αντίστασης στη διάχυση φαρμακευτικών ουσιών. (46)

Είναι ενδιαφέρον ότι η καμπύλη διαπερατότητας και υδρόφοβου χαρακτήρα των διαφόρων ουσιών δεν είναι γραμμική, αλλά κωδωνοειδής (47) Η εξήγηση του φαινομένου αυτού θεωρείται ότι είναι η συνδυασμένη υδρόφιλη και υδρόφοβη δομή της αραχνοειδούς μήνιγγας. Επειδή αποτελείται από

κύτταρα πολύ στέρεα συνδεδεμένα μεταξύ τους, κάθε μόριο που πρέπει να τη διαπεράσει θα πρέπει να έχει τη δυνατότητα να περάσει πρώτα από τις υδρόφοβες κυτταρικές μεμβράνες και μετά από το υδρόφιλο κυτταρόπλασμα. Σαν αποτέλεσμα η διαπερατότητα σε ακραία υδρόφοβα ή υδρόφιλα μόρια είναι μικρότερη.

Αδιευκρίνιστη επίσης είναι η συμμετοχή των αραχνοειδικών λαχνών στη μεταφορά φαρμακευτικών ουσιών. (48)

4. Εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Σε αυτό το σημείο συναντιόνται οι δρόμοι υπαραχνοειδώς και επισκληριδίως χορηγούμενων ουσιών. Ενώ όμως στην υπαραχνοειδή χορήγηση σημαντικό ρόλο στη διασπορά παίζουν η κινητική ενέργεια της έγχυσης και το ειδικό βάρος των χορηγούμενων ουσιών, δεν συμβαίνει κάτι ανάλογο με την επισκληρίδιο χορήγηση. Άλλοι παράγοντες είναι η διάχυση και η φυσιολογική κυκλοφορία του ENY, που όμως είναι πρακτικά η ίδια για όλα τα οπιοειδή (για τα ΤΑ;).

Πιθανότατα ο σημαντικότερος παράγοντας που θα καθορίσει τη βιοδιαθεσιμότητα της ουσίας είναι η κάθαρσή της από το ENY. Η μορφίνη που έχει την πιο αργή κάθαρση, έχει και τις περισσότερες πιθανότητες να φτάσει σε ικανοποιητική δόση στα οπίσθια κέρατα, αλλά παράλληλα να εμφανίσει και τις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω κεντρικής δράσης (καταστολή). Από την άλλη, ουσίες που καθαίρονται γρήγορα από το ENY, έχουν περισσότερες πιθανότητες να δράσουν λόγω αιματογενούς μεταφοράς στο ΚΝΣ.

5. Χοριοειδής μήνιγγα. Είναι τόσο λεπτή που είναι απίθανο να έχει κάποια ουσιαστική επίδραση στη φαρμακοκινητική των χορηγούμενων ουσιών

6. Νωτιαίος μυελός. Δυο είναι οι κυριότεροι παράγοντες που θα καθορίσουν τη βιοδιαθεσιμότητα. Η ταχύτητα μετακίνησης μέσα στον νωτιαίο μυελό και η εκλεκτικότητα προς ορισμένους ιστούς. Για τα οπιοειδή φαίνεται ότι η ταχύτητα είναι

η ίδια. Όμως, ενώ τα υδρόφοβα (πχ η φεντανύλη) εμφανίζουν εκλεκτικότητα στη λευκή ουσία που έχει μεγάλο ποσοστό νευρώνων και κυττάρων Schwann, τα υδρόφιλα (πχ μορφίνη) εμφανίζουν εκλεκτικότητα στη φαιά που έχει λιγότερη μυελίνη. (49) Κατά συνέπεια η μορφίνη είναι πιο πιθανό να φτάσει στο στόχο.

Το συνολικό συμπέρασμα από τα παραπάνω είναι ότι η ταχύτητα και η έκταση, που κάθε μόριο το οποίο χορηγείται επισκληριδίως μπορεί να ξεπεράσει όλα αυτά τα εμπόδια και να αποφύγει διαφορετικές διαδρομές (πχ να διαχυθεί στο επισκληρίδιο λίπος ή να απορροφηθεί από τη συστηματική κυκλοφορία) αλλά και να επικεντρωθεί στο «όργανο στόχο», εξαρτάται περισσότερο από τις φυσικοχημικές του ιδιότητες. Αυτό σημαίνει ότι πρέπει να γνωρίζουμε για κάθε ουσία ποια είναι η πιθανότερη διαδρομή, ώστε να τη χρησιμοποιήσουμε στην ανάλογη περίπτωση.

Η όλη διαδικασία έχει ιδιαίτερη σημασία για τα οπιοειδή, γιατί στη συστηματική χορήγηση το αγγειακό δίκτυο μεταφέρει τις ουσίες μόλις μερικά μη μακριά από το στόχο τους. Αντίθετα, η έγχυση στην επισκληρίδιο γίνεται στην «τρομακτική» απόσταση των μερικών χιλιοστών. Επιπλέον, το μόνο εμπόδιο, που πρέπει να υπερπηδηθεί στη συστηματική χορήγηση, είναι το ενδοθήλιο των αγγείων, κάτι που, όπως ήδη αναλύθηκε, δεν ισχύει με την επισκληρίδιο. Αντίθετα, για τα τοπικά αναισθητικά, δεν ισχύουν τα ανωτέρω, αφού είναι δεδομένο ότι η εφαρμογή τους πρέπει να γίνει τοπικά, και με κανένα τρόπο συστηματικά.

Φαίνεται ότι η δράση κάποιων ουσιών όταν χορηγούνται επισκληριδίως (κυρίως οπιοειδών) δεν οφείλεται πάντα στη τοπική χορήγηση. Ενώ η μορφίνη, αποδεδειγμένα έχει καλύτερο θεραπευτικό δείκτη όταν χορηγείται επισκληριδίως, δεν ισχύει το ίδιο με τη φεντανύλη, που η δράση της, επισκληριδίως, ενδομυϊκώς ή ενδοφλεβίως χορηγούμενη έχει την ίδια αναλγητική ισχύ, χωρίς να μειώνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες (καταστολή, ναυτία). (42)

Με εξαίρεση τη μαιευτική αναλγησία (πιθανώς λόγω των αλλαγών που επέρχονται στο μαιευτικό πληθυσμό λόγω της εγκυμοσύνης), το ίδιο ισχύει και για την «συμπληρωματική» δράση της φεντανύλης, όταν συγχορηγείται δηλαδή με τοπικά αναισθητικά. Από την άλλη θεωρείται ότι εφ' άπαξ δόσεις φεντανύλης επισκληριδίως, έχουν αναλγητικό αποτέλεσμα λόγω τοπικής δράσης, αλλά μικρής διάρκειας. (50)

Αντίθετα υδρομορφίνη και η διαμορφίνη (ηρωίνη), που έχουν παραπλήσιο συντελεστή οκτανόλης με αυτόν της μορφίνης, φαίνεται ότι επίσης προκαλούν αναλγησία με τοπική δράση στο Νωτιαίο Μυελό. Η σουφεντανίλη, αν και πιο υδρόφοβη από τη φεντανύλη, δεν έχει αποδειχθεί ότι δρα τοπικά. Στην αλφεντανίλη, θεωρείται δεδομένο, ότι η χορήγησή της επισκληριδίως δεν προσφέρει κανένα όφελος, αφού απορροφάται τόσο γρήγορα, που δεν προλαβαίνει να φτάσει στο στόχο της τοπικά. (51)

Ιδιαίτερη περίπτωση αποτελεί η πεθιδίνη, που επειδή δρα και σαν τοπικό αναισθητικό είναι δύσκολο να διακριθεί ποια επισκληρίδια δράση της (οπιωειδούς ή τοπικού αναισθητικού) είναι η προεξάρχουσα.

Στα τοπικά αναισθητικά η ισχύς έχει άμεση συσχέτιση με την ευκολία που θα περάσουν την μεμβράνη των νευρικών κυττάρων. Βασικότερος παράγοντες είναι η λιποδιαλυτότητά τους με τα πιο λιποδιαλυτά (πχ βουπιβακαΐνη) να είναι πιο ισχυρά από τα λιγότερο λιποδιαλυτά (πχ προκαΐνη). Το PKa των τοπικών αναισθητικών επηρεάζει τον χρόνο εγκατάστασης του αποκλεισμού, και όσο αυξάνει τόσο αυξάνει και ο χρόνος εγκατάστασης, επειδή «χάνεται» χρόνος μέχρι να αυξηθεί το μη ιονισμένο τμήμα του διαλύματος που εγχέεται. Το PH των τοπικών αναισθητικών είναι συνήθως 3,9-6,5 (ειδικά αν περιέχουν αδρεναλίνη) στα εμπορικά διαλύματα με PKa μεγαλύτερο του 7,0. Η διάρκεια, τέλος, δράσης τους είναι ένας συνδυασμός

λιποδιαλυτότητας και ικανότητας σύνδεσης με πρωτεΐνες, και οφείλεται στην ευκολία με την οποία διέρχονται τη μεμβράνη των νευρικών κυττάρων και τη σύνδεσή τους με τις πρωτεΐνες των διαύλων Na. Έτσι η βουπιβακαΐνη έχει τη μεγαλύτερη διάρκεια λόγω λιποδιαλυτότητας και η προκαΐνη τη μικρότερη λόγω ελάχιστης δυνατότητας σύνδεσης με πρωτεΐνες.

Μια ιδιαιτερότητα των τοπικών αναισθητικών είναι η δημιουργία διαφορικού αποκλεισμού (διαφορετική ταχύτητα εγκατάστασης και ισχύς αποκλεισμού σε αισθητικές και κινητικές ίνες). Οφείλεται πιθανότατα στη διαφορετική μορφολογία των νευρικών ιών (πάχος, μυελίνωση), στη θέση τους μέσα στους νευρικούς κορμούς (οι αισθητικές είναι εξωτερικά και οι κινητικές εσωτερικά), παρατηρείται σε αραιά διαλύματα τοπικών αναισθητικών και κυρίως στον επισκληρίδιο αποκλεισμό. Την ιδιαιτερότητα αυτή την εκμεταλλευόμαστε στην εφαρμογή αναλγησίας, ιδίως μαιευτικής.

Συμπερασματικά, η ισχύς, η διάρκεια δράσης, η ταχύτητα εγκατάστασης της φαρμακολογικής δράσης, η ποιότητα (ένταση) δράσης και (ειδικά για τα τοπικά αναισθητικά) ο διαφορικός αποκλεισμός είναι στοιχεία της φαρμακολογίας που θα αποτελέσουν τα κριτήρια για την επιλογή της φαρμακευτικής ουσίας που θα αποφασίσουμε να χορηγήσουμε επισκληριδίως, φυσικά λαμβάνοντας πάντα υπόψη και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και κυρίως την τοξικότητα. Σε άλλες ουσίες (πχ τοπικά αναισθητικά) έχει νόημα να τα χορηγούμε σε συνεχή έγχυση επισκληριδίως, ενώ άλλες (πχ φεντανύλη, σαν μοναδικά χορηγούμενη στάγδην ουσία) δεν έχει, αφού το επιθυμητό αποτέλεσμα δεν είναι καλύτερο. (19)

Μεθοδολογία Χορήγησης

Η χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών στον επισκληρίδιο χώρο μπορεί να γίνει με εφ' άπαξ χορήγηση, με συνεχή έγχυση, διακεκομμένα ή κατ' επίκληση. Η επιλογή κάθε μεθόδου έχει να κάνει με το επιθυμητό αποτέλεσμα.

Η εφ' άπαξ χορήγηση χρησιμοποιείται κυρίως σε περιπτώσεις που η διάρκεια δράσης της χορηγούμενης ουσίας αναμένεται μακρά (πχ κορτικοειδή στην αλγολογία).

Θεωρητικά δεν έχει θέση στη χειρουργική, που ούτε η έκταση ούτε η διάρκεια του αποκλεισμού (και πολύ περισσότερο της επέμβασης) είναι αρκούντως προβλέψιμα.

Η συνεχής έγχυση χρησιμοποιείται κυρίως στον οξύ μετεγχειρητικό πόνο (συνήθως μέχρι 72h, γιατί αυξάνονται οι πιθανότητες τοξικών επιδράσεων ή ταχυφυλαξίας) και στον χρόνιο πόνο. Αναφέρθηκε ήδη ότι δεν έχει εφαρμογή με όλα τα οπιοειδή, ενώ από τα τοπικά αναισθητικά κατάλληλα θεωρούνται τα αραιά διαλύματα μακράς διάρκειας δράσης, που προκαλούν σημαντικό διαφορικό αποκλεισμό (βουπιβακαΐνη, χειροκαΐνη, ροπιβακαΐνη) Διακεκομμένη η κατ' επίκληση έγχυση χρησιμοποιείται συνήθως για την ενίσχυση αποκλεισμού που αποδράμει ή ενίσχυση συνεχούς έγχυσης. Κυρίως εφαρμόζεται διεγχειρητικά, σε περιπτώσεις που είτε η αρχική δόση δεν είχε το επιθυμητό αποτέλεσμα είτε η διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης παρατάθηκε.

Σε άλλες ουσίες, όπως η βουπιβακαΐνη, η θέρμανση προκαλεί ταχύτερη εγκατάσταση του αποκλεισμού αυξάνοντας την μη ιονισμένη μορφή, (52) ενώ σε σχεδόν όλες η ψύξη αυξάνει την ισχύ, επειδή οι χαμηλές θερμοκρασίες προκαλούν από μόνες τους νευρικό αποκλεισμό.

Χορηγούμενες Φαρμακευτικές Ουσίες

Η μίξη φαρμακευτικών ουσιών αποτελεί δελεαστική λύση, όταν υπάρχει συνέργια ή έστω αθροιστική δράση. Με αυτό τον τρόπο μειώνονται οι επιπλοκές, ενώ επιτυγχάνεται το επιθυμητό αποτέλεσμα. Γιαυτό, εκτός από τα τοπικά αναισθητικά

και τα οπιοειδή, αρκετές ομάδες ή μεμονωμένες ουσίες, έχουν τη θέση τους στην επισκληρίδιο αναισθησία και αναλγησία.

Αλκαλοποίηση του διαλύματος των τοπικών αναισθητικών αυξάνει την ταχύτητα εγκατάστασης του αποκλεισμού τους, επειδή μειώνει τον ιονισμό τους και επομένως το ποσοστό των ελεύθερων μορίων, που έχουν τη δυνατότητα να εισέλθουν στον νευρώνα. Το μεγαλύτερο αποτέλεσμα φαίνεται στα μικρής διάρκειας δράσης τοπικά αναισθητικά (λιδοκαΐνη, προκαΐνη)

Αγγειοδραστικές ουσίες που συγχωρηγούνται έχουν διπλή δράση. Αφενός προκαλούν αγγειοσύσπαση μειώνοντας την απομάκρυνση των τοπικών αναισθητικών από την περιοχή που έχουν εγχυθεί (μειώνοντας ταυτόχρονα και την τοξικότητά τους, επειδή επιβραδύνουν την απορρόφηση στην κυκλοφορία). Επίσης έχουν και άμεση αναλγητική δράση (α2 διέγερση). Η χορήγησή τους πρέπει να είναι προσεχτική γιατί μπορεί να προκαλέσουν ισχαιμία μυοκαρδίου (απορρόφηση στη γενική κυκλοφορία), αγγειοσύσπαση στη μητριαίακυκλοφορία και χάλαση της μήτρας (στη μαιευτική αναισθησία/αναλγησία) και τέλος προκαλεί μείωση της αιματικής ροής στο νωτιαίο μυελό (χωρίς όμως να είναι σαφής η κλινική επίπτωση αυτού του φαινομένου).

Η κλονιδίνη, εκτός από την α2 (και μερικά α1) αδρενεργική δράση της, δρα συνεργικά και με τα τοπικά αναισθητικά, ανοίγοντας τους διαύλους K και επιμηκύνοντας τη διάρκεια αποκλεισμού. (53) Η χορήγησή της εμφανίζει το «φαινόμενο οροφής». Η νεοστιγμίνη επίσης, χορηγούμενη επισκληριδίως (54) Η χορήγηση κεταμίνης, θεωρείται ότι προλαβαίνει την εμφάνιση ή μειώνει την έκταση εμφάνισης νευροπαθητικού πόνου. Η δράση της είναι ακόμα αμφιλεγόμενη στον οξύ πόνο και συνοδεύεται συχνά με παρενέργειες (καταστολή, νυσταγμό, ναυτία και έμετο)

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η γνώση των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι σημαντικός παράγοντας στην επιλογή της φαρμακευτικής ουσίας που θα χορηγήσουμε. Π.χ. στη μαιευτική αναισθησία η επισκληρίδια χορήγηση διαλύματος βουπιβακαΐνης 0,75% είναι απαγορευμένη, επειδή έχουν αναφερθεί μη ανατάξιμες καρδιακές αρρυθμίες.

Γιαυτό και θα πρέπει να γίνεται προσεκτική επιλογή τόσο των δόσεων όσο και της πυκνότητας.

Συμβάματα

Από κάποιους (άνωνυμους) ο επισκληρίδιος χώρος έχει χαρακτηριστεί ως ο «σκουπιδοτενεκές του Αναισθησιολόγου», γιατί ο κατάλογος με τις ουσίες που έχουν χορηγηθεί αθέλητα επισκληριδίως είναι πολύ μακρύς. Υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές για ανεπιθύμητη χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών όχι μόνο στους κοινούς θαλάμους όπου η εκπαίδευση και η προσοχή του νοσηλευτικού προσωπικού είναι πιο χαλαρή, αλλά ακόμα και μέσα στις χειρουργικές αίθουσες. (55)

Υπάρχουν επίσης και ανέκδοτες (κυρίως λόγω ιατρονομικών φοβιών) αναφορές με μεμονωμένες ουσίες, όπως θειοπεντάλη, ή και συνδυασμούς ουσιών, όπως μετοκλοπροπαμίδη και ρανιτιδίνη.

Ακόμα και αυτές οι περιπτώσεις απαιτούν γνώσεις τόσο της φαρμακολογίας των ουσιών που χορηγούνται, ώστε να μειωθεί η πιθανότητα απρόβλεπτης δράσης τους, όσο και των ιδιοτήτων του επισκληρίδιου χώρου που αναφέρθηκαν ήδη και που εν πολλοίς καθορίζουν την φαρμακολογική δράση τους.

Άλλες επιπλοκές της επισκληρίδιου αναισθησίας/αναλγησίας έχουν κυρίως σχέση με την τεχνική και την ιδιαιτερότητα του χώρου που εγχέονται οι διάφορες ουσίες (τρώση σκληράς μήνιγγας, νευρίτιδες, αιματώματα, αποστήματα)

Τέλος οι σύγχρονες τεκμηριωμένες μελέτες μας δίνουν τη δυνατότητα να βελτιστοποιήσουμε τη δράση των οπιοειδών και των τοπικών αναισθητικών που

χορηγούνται επισκληριδίως, μειώνοντας το κίνδυνο γενικευμένων τοξικών δράσεων ή ανεπιθύμητων ενεργειών, που κυρίως έχουν σχέση με την προώθησή τους από το νωτιαίο σωλήνα στον εγκέφαλο και τη γενικευμένη δράση τους. Με αυτές τις γνώσεις μπορούμε πλέον να επιλέξουμε ποια ουσία, με ποια μέθοδο (περιλαμβάνοντας και την υπαραχοειδή χορήγηση) και σε ποια δόση, ώστε να έχουμε την καλύτερη έκβαση.

Από την άλλη δεν υπάρχει η «μοναδική συνταγή». Κάθε ασθενής, κάθε ένδειξη, ακόμα και εθνολογικές ή κοινωνικές διαφορές μπορούν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα. Άλλωστε είναι γνωστό ότι στην Ιατρική σπανίως $1+1=2$.

2.2.2 ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ

Η αποτελεσματικότητα ενός αναλγητικού σχήματος χορηγούμενου επισκληριδίως, εξαρτάται από:

- Τη δοσολογία των φαρμάκων, οπιοειδών και τοπικών αναισθητικών
- Την επιλογή του κατάλληλου μεσοσπονδύλιου διαστήματος τοποθέτησης του καθετήρα. Ο επισκληριδίου καθετήρας πρέπει να εισάγεται στο μεσοσπονδύλιο διάστημα που αντιστοιχεί στο δερμοτόμιο του μέσου της χειρουργικής τομής, προκειμένου ο νευρικός αποκλεισμός να περιορίζεται στα νευροτόμια που δέχονται τα αλγογόνα ερεθίσματα
- Την επίτευξη δυναμικής αναλγησίας, δηλαδή ικανοποιητικών επιπέδων αναλγησίας όχι μόνο στη φάση της ηρεμίας, αλλά και στην προσπάθεια του ασθενούς να βήξει και ν' αποχρέμψει, να κινηθεί ή να συνεργαστεί αποτελεσματικά κατά την φυσιοθεραπεία

- Τον τρόπο χορήγησης των επαναληπτικών δόσεων (Διαλείπουσα ή Συνεχής επισκληρίδιος αναλγησία)
- Τα συγχορηγούμενα αναλγητικά, για την επίτευξη πολυπαραγοντικής μετεγχειρητικής αναλγησίας (multimodal analgesia) 30
- Τη διάρκεια εφαρμογής της μεθόδου δηλ. το χρόνο παραμονής του επισκληρίδιου καθετήρα

Στα ανωτέρω συνυπολογίζονται: η ηλικία του ασθενούς, η φυσική του κατάσταση και τα συνοδά προβλήματα υγείας που τυχόν υπάρχουν, καθώς και η βαρύτητα της επέμβασης και η αναμενόμενη ένταση του μετεγχειρητικού πόνου.

2.2. 3 ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΥ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαλείπουσα Επισκληρίδιος Μετεγχειρητική Αναλγησία (ΔΕΜΑ)

- Σχετικά απλή και εύκολη στην εφαρμογή της μέθοδος που δεν εξαρτάται από πολύπλοκες και δαπανηρές συσκευές έγχυσης φαρμάκων
 - Δεν παρέχει ικανοποιητικά επίπεδα δυναμικής αναλγησίας, μολονότι παρέχει ικανοποιητική αναλγησία κατά την ηρεμία
 - Επειδή η διάρκεια της αναλγητικής δράσης της μορφίνης έχει ευρεία διακύμανση, ο χρόνος επαναχορήγησης πρέπει να εξατομικεύεται (8 - 12 ώρες συνήθως)
 - Αυξημένες πιθανότητες επιμόλυνσης του καθετήρα και χορήγησης λανθασμένου φαρμακευτικού διαλύματος λόγω των επαναλαμβανόμενων εγχύσεων.
- Φάρμακο εκλογής στη Διαλείπουσα ΕΜΑ είναι η μορφίνη λόγω της μακράς διάρκειας δράσης και διότι παραμένει δραστική ακόμη και σε περίπτωση αναντιστοιχίας της θέσης του καθετήρα προς τη χειρουργική τομή.

Συνεχής Επισκληρίδιος Μετεγχειρητική Αναλγησία (ΣΕΜΑ) •

Παρέχει ανώτερης ποιότητας αναλγησία με ικανοποιητικά επίπεδα δυναμικής αναλγησίας.(56) Πρωτεύοντα ρόλο στη Συνεχή ΕΜΑ διαδραματίζει το τοπικό αναισθητικό, η δε αναλγητική συνέργεια των τοπικών αναισθητικών με τα οπιοειδή, επιτρέπει τη χορήγηση μικρότερων δόσεων τοπικού αναισθητικού και οπιοειδούς (57,58)

- Προϋποθέτει την εισαγωγή του επισκληριδίου καθετήρα σε νευροτόμιο αντίστοιχο της μεσότητας της χειρουργικής τομής
- Πραγματοποιείται με τη βοήθεια αντλίας και μπορεί να αφορά σε αποκλειστική συνεχή έγχυση ή σε συνδυασμό συνεχούς με ελεγχόμενη από τον ασθενή έγχυση (Patient Controlled Epidural Analgesia: PCEA)
- Η ανταπόκριση του ασθενούς είναι άμεση, η αναλγησία παραμένει σταθερή με την πάροδο του χρόνου, ενώ υφίσταται η δυνατότητα τροποποίησης της δοσολογίας όταν παραστεί ανάγκη. Η αντλία θα πρέπει να επιτρέπει την αυξομείωση του δοσολογικού σχήματος τουλάχιστον ανά 1ml/h
- Η προσθήκη αδρεναλίνης 2 μg/ml 35 στο διάλυμα Φεντανύλης - Ροπιβακαΐνης περιορίζει την αγγειακή απορρόφηση και τη συστηματική δράση της φεντανύλης και ενδεχομένως συμβάλλει θετικά στο αναλγητικό αποτέλεσμα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ, ΒΑΘΟΣ

ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΟΥ ΒΑΘΟΥΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

3.1.ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

ΟΡΙΣΜΟΣ

Η λέξη αναισθησία ετυμολογικά προέρχεται από την σύνθετη Ελληνική λέξη αν(χωρίς)-αίσθηση και παραδοσιακά σημαίνει την προσωρινή αποκοπή των αισθήσεων (συμπεριλαμβανομένης και της αίσθησης του πόνου). Η κατάσταση αυτή δίνει την δυνατότητα στους ασθενείς να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση ή άλλες επώδυνες πρακτικές χωρίς τον πόνο και την πίεση που θα βίωναν διαφορετικά. Η λέξη ορίστηκε από τον Sr Oliver Wendell Holmes το 1846. Ένας άλλος ορισμός που χρησιμοποιείται είναι «αναστρέψιμη απώλεια εγρήγορσης» και χρησιμοποιείται είτε αυτή η απώλεια αφορά όλο το σώμα, όπως στην γενική αναισθησία, είτε τμήμα του σώματος, όπως στην νωτιαία αναισθησία ή στους περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς. Η αναισθησία διαφέρει από την αναλγησία στο γεγονός ότι αποκλείει όλες τις αισθήσεις όχι μόνο τον πόνο.

Στη σημερινή εποχή ο όρος γενική αναισθησία μπορεί να περιλαμβάνει:

- Αναλγησία: αποκλεισμός της αντίληψης του πόνου
- Ύπνωση: εγκατάσταση ασυνειδητότητας
- Αμνησία: αποκόπτεται ο μηχανισμός σχηματισμού μνήμης
- Παράλυση: καταργείται ο μυϊκός τόνος και η κίνηση
- Επιβράδυνση των αντανακλαστικών, παρεμπόδιση της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΠΟΣΤΑΓΜΑΤΑ ΦΥΤΩΝ

Η πρώτη αναισθησία (ένα φυτικό φάρμακο) χορηγήθηκε στους προϊστορικούς χρόνους. Οι παπαρούνες οπίου περισυλλέγονταν από το 4200 πΧ και καλλιεργούνταν με επιτυχία σε αυτοκρατορίες όπως αυτή των Σουμερίων. Οι παρασκευές φαρμάκων

από όπιο για αναισθησία καταγράφονται στον πάπυρο του Eber το 1500 πΧ. Το 1100 πΧ στην Κύπρο η εξαγωγή οπίου από τις παπαρούνες γινόταν με μεθόδους παρόμοιες με τις σημερινές, ενώ συσκευές για το κάπνισμα του όπιου έχουν βρεθεί σε Μινωικό ναό. Το όπιο δεν εισήχθη στην Ινδία και την Κίνα μέχρι το 330 πΧ, αλλά αυτά τα έθνη εναλλακτικά χρησιμοποίησαν την κάνναβη. Τον δεύτερο αιώνα, σύμφωνα με το βιβλίο του νεότερου Han, ο γιατρός Hua Tao, διεξήγαγε επέμβαση κοιλίας με την χρήση αναισθητικού παράγοντα ονομαζόμενου *mafeisan* (σκόνη κάνναβης) διαλυμένου σε κρασί.

Σε ολόκληρη την Ευρώπη, Ασία και Αμερική ποικιλίες των φυτών με αλκαλοειδή χρησιμοποιήθηκαν, όπως: mandrake, henbane, Datura metel και Datura inoxia. Από την Ελλάδα των κλασικών χρόνων και την Ρωμαϊκή εποχή υπάρχουν κείμενα από τον Ιπποκράτη, Θεόφραστο, Κορνήλιο Κέλσο, Διοσκουρίδη, και Πλήνιο τον Γηραιότερο που διαπραγματεύονται την χρήση του οπίου και των ποικιλιών του Solanum. Στην Ιταλία το 13^ο αιώνα ο Theodoric Borgognoni χρησιμοποίησε τέτοια μίγματα μαζί με οπιοειδή με σκοπό να επιφέρει ασυνειδησία και συνδυάζοντάς τα με οπιοειδή να παράγει ένα είδος αναισθησίας μέχρι τον 19^ο αιώνα. Στην Αμερική η κοκαΐνη ήταν επίσης ένα σημαντικό αναισθητικό το οποί χρησιμοποιείτο για κρανιοανατρήσεις. Οι ιερείς των Ίνκα πραγματοποιούσαν επεμβάσεις στο κρανίο μασώντας φύλλα κόκας ενώ όταν τα τοποθετούσαν στο τραύμα κατόρθωναν να αναισθητοποιήσουν την περιοχή. Μία άλλη ουσία που χρησιμοποιούνταν ήταν το αλκοόλ χωρίς όμως να είναι γνωστές οι αγγειοδιασταλτικές ιδιότητές του. Τα αρχαία φυτικά αναισθητικά τα έχουν αποκαλέσει υπνωτικά, ανωδύνες και ναρκωτικά ανάλογα με το αν το κυριαρχούν αποτέλεσμα είναι ασυνειδησία ή αναλγησία.

Κατά τον διάσημο 10^ο αιώνα, στο Shahnameh, περσική εργασία, ο εκδότης Fedrowsi, περιγράφει καισαρική τομή που έγινε στην Rudabeh ενώ γεννούσε και

στην οποία δόθηκε ως αναισθητικό ένα ειδικό κρασί το οποίο παρασκευάστηκε από ιερέα του Ζωροάστρη στην Περσία και παρήγαγε ασυνειδησία για την επέμβαση. Αν και μυθική καταγραφή το κείμενο στο μεγαλύτερο μέρος του δείχνει γνώση της αναισθησίας στην αρχαία Περσία.

Η χρήση φυτικών αναισθητικών παρουσίασε ένα μεγάλο δίλημμα σε σύγκριση με την σύγχρονη πρακτική και αυτό καταγράφεται με θλιβερό τρόπο από τον Fallorius «Όταν τα υπναγωγά είναι αδύναμα, πρακτικά είναι άχρηστα, ενώ όταν είναι ισχυρά σκοτώνουν.» Για να το αντιμετωπίσουν αυτό, μεθόδευσαν την παραγωγή όσο αυτό ήταν δυνατόν. Δηλαδή η παραγωγή προερχόταν από συγκεκριμένες διάσημες για την εποχή τοποθεσίες (πχ όπιο από την περιοχή των Θηβών της αρχαίας Αιγύπτου). Τα αναισθητικά μερικές φορές χορηγούντο μέσω ενός σπόγγου στον οποίο μεγάλες ποσότητες φαρμάκου είχαν αποξηρανθεί και εν συνεχεία με την χρήση ενός κορεσμένου διαλύματος μπορούσαν να εισαχθούν στον ασθενή μέσω της ρινός. Στον 19^ο αιώνα η δόση αξιολογείται και οριοθετείται με δοκιμές σε χοίρους της Γουινέας. Εκείνο όμως που αποτελεί επανάσταση και θέτει τις βάσεις ουσιαστικά της φαρμακοβιομηχανίας με την μορφή που την γνωρίζουμε σήμερα είναι η ανακάλυψη του καθαρού αλκαλοειδούς μορφίνη η οποία μπορεί να ενεθεί υποδορίως σε σταθερή συνεχή δόση.

Μία επίσης μεγάλη διαφορά στην αρχαία σε σχέση με την σύγχρονη πρακτική αποτελεί το γεγονός της τοπικής εφαρμογής και όχι συστηματική χορήγηση των οπιοειδών, που ήταν ασφαλέστερη για τον ασθενή.

ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Ο υπνωτισμός έχει μακρά ιστορία στην χρήση του ως αναισθητική τεχνική. Το πάγωμα του ιστού (πχ με την χρήση πάγου) μπορεί προσωρινά να σταματήσει του

νευράζονες να προσάγουν αισθητικότητα, ενώ ο υπεραερισμός μπορεί να επιδράσει στην συνειδητή αντίληψη της διέγερσης συμπεριλαμβανομένης και αυτής του πόνου. (Lamaze).

Στην σύγχρονη αναισθησιολογική πρακτική αυτές οι τεχνικές χρησιμοποιούνται μόνο ατομικά.

ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ ΤΩΝ ΠΤΗΤΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΕΞΑΤΜΗΣΤΗΡΩΝ

Οι μελέτες Ελλήνων ερευνητών όπως ο Διοσκουρίδης ήταν ευρέως γνωστές στους γιατρούς της Ισλαμικής Αυτοκρατορίας όπως και στους Άραβες και Πέρσες γιατρούς. Οι Άραβες και οι Ιρανοί αναισθησιολόγοι ήταν οι πρώτοι που αξιοποίησαν χρηστικά τόσο τα δια στόματος όσο και τα εισπνεόμενα αναισθητικά. Ο Abulcasis και ο Avicenna έγραψαν για την αναισθησία στα διαβόητα συγγράμματά τους Al-Tasrif και The Canon of Medicine. Αυτοί ήταν οι προπάτορες των συνθετικών ναρκωτικών που σήμερα είναι γνωστά ως γενική αναισθησία ή γενικά αναισθητικά και τα οποία δεν παρήχθησαν μέχρι τον Dr. Janssen ο οποίος ανέπτυξε τα ναρκωτικά, εκτός της μορφίνης, τα τελευταία 50 χρόνια.

Η ανακάλυψη αποτελεσματικών αναισθητικών με τις Λιστεριανές μεθόδους στην Ευρώπη το 19^ο αιώνα αποτέλεσε το κλειδί για επιτυχημένη χειρουργική. Ο Henry Hill Hickman πειραματίστηκε με το διοξείδιο του άνθρακα το 1820. Οι αναισθητικές ιδιότητες του οξειδίου του Αζώτου (ανακαλύφθηκε από τον Joseph Priestley το 1769) ανακαλύφθηκαν από τον Βρετανό χημικό Humphry Davy το 1799 και ανακοινώθηκαν σε εργασία το 1800. Η κύρια χρήση του αερίου παρέμεινε στο πεδίο της διασκέδασης μέχρι 30 Σεπτεμβρίου του 1846 που χρησιμοποιήθηκε από τον

Αμερικανό William Thomas Green Morton για την ανώδυνη εξαγωγή οδόντος. Ένας άλλος οδοντίατρος ο William E. Clarke, πραγματοποίησε εξαγωγή τον Ιανουάριο του 1842 χρησιμοποιώντας ένα διαφορετικό χημικό τον διεθυλ-αιθέρα (ανακαλύφθηκε από τον Valerius Cordus το 1540).

16 Οκτωβρίου του 1846, ο οδοντίατρος William Thomas Green Morton, έκανε την πρώτη δημόσια επίδειξη αναισθησίας με διαιθυλ-αιθέρα, στο Γενικό Νοσοκομείο της Μασαχουσέτης, σε ασθενή που υποβλήθηκε σε αφαίρεση αγγειακού όγκου από τον λαιμό του. Σε επιστολή του λίγο αργότερα ο Sr Olover Wendell Holmes, πρότεινε η διαδικασία αυτή να ονομαστεί *αναισθησία*.

Έχοντας ανακαλυφθεί το 1831, η χρήση του χλωροφορμίου στην αναισθησία συνδέεται με τον James Young Simpson, ο οποίος σε μία ευρεία έρευνα οργανικών παραγόντων, ανακάλυψε την αποτελεσματικότητα του χλωροφορμίου στις 4 Νοεμβρίου του 1847. Η χρήση του εξαπλώθηκε γρήγορα και έλαβε βασιλική έγκριση το 1853 όταν ο John Snow το χορήγησε στην βασίλισσα Βικτώρια κατά την γέννηση του πρίγκιπα Λεοπόλδου. Δυστυχώς το χλωροφόρμιο δεν είναι τόσο ασφαλές όσο ο αιθέρας, ειδικά όταν αυτό χορηγείται από ανειδίκευτο προσωπικό. Η πρώτη θνητότητα που αποδόθηκε άμεσα στο χλωροφόρμιο καταγράφηκε στις 28 Ιανουαρίου του 1848. Ο Snow ασχολήθηκε επί μακρόν με τα εισπνεόμενα αναισθητικά καθώς και με την κατασκευή εξατμηστήρων.

ΤΑ ΠΡΩΤΑ ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

Το πρώτο αποτελεσματικό τοπικό αναισθητικό ήταν η κοκαΐνη. Απομονώθηκε το 1859 και χρησιμοποιήθηκε από τον Karl Koller, κατόπιν παρότρυνσης από τον Sigmund Freud, σε οφθαλμολογική επέμβαση το 1884. Πριν από αυτό οι γιατροί χρησιμοποιούσαν μίγμα αλατιού και πάγου για τα κατασταλτικά αποτελέσματα του κρύου τα οποία είχαν περιορισμένα αποτελέσματα. Παρόμοια κατασταλτικά

αποτελέσματα επέφερε ένα spray από εθέρα και εθυλ-χλωρίδιο. Ένας μεγάλος αριθμός παραγώγων ασφαλέστερων αντικατέστησε σύντομα την κοκαΐνη όπως προκαΐνη (1905), λιδοκαΐνη (1943) κ.α.

3.2 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

Παρόλο που η σύγχρονη επιστημονική ιατρική περιφρονεί γενικά "εμπειρικές" θεραπείες που είναι γνωστό ότι είναι αποτελεσματικές, ακόμη και αν δεν είναι γνωστές οι επιστημονικές βάσεις τους, οι μηχανισμοί που διέπουν τη γενική αναισθησία παραμένουν ένα θέμα μεγάλου μυστηρίου. Με μια πρώτη ματιά, φαίνεται εύλογο ότι η γενική αναισθησία διαταράσσει αναστρέψιμα την νευρωνική δραστηριότητα αναστέλλοντας είτε την νευρική διεγερσιμότητα ή την συναπτική δραστηριότητα. Από εκεί και πέρα, τα πράγματα γίνονται σκοτεινά.

Για να περιπλέξουμε τα πράγματα περαιτέρω, οι διάφορες κατηγορίες των αναισθητικών παραγόντων φαίνεται να έχουν κάπως διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης (59). Για παράδειγμα, πολλά ενδοφλέβια "υπνωτικά" φάρμακα-συμπεριλαμβανομένων της προποφόλης, των βαρβιτουρικών, όπως θειοπεντάλης και βενζοδιαζεπίνες, όπως η διαζεπάμη - φαίνεται να αλληλεπιδρούν με το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), ένας ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής, για να αυξήσουν το χρόνο που τα κανάλια ιόντων χλωρίου είναι ανοικτά με αποτέλεσμα μια υπερπόλωση των κυτταρικών μεμβρανών. Ωστόσο, η κεταμίνη, άλλο ενδοφλέβιο αναισθητικό, αλληλεπιδρά με διεγερτικούς N-μεθυλο-D-ασπαρτικό (NMDA) υποδοχείς αντ' αυτού. Φυσικά και συνθετικά οπιοειδή αναισθητικά όπως η φαιντανύλη, βεβαίως, ενεργεί στους υποδοχείς, οπιοειδών αναστέλλοντας την προσυναπτική απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών, όπως η ακετυλοχολίνη και ουσία P.

Ωστόσο, ακόμη και υψηλές δόσεις αυτών των φαρμάκων δεν μπορούν, από μόνες τους, να προκαλέσουν απώλεια της συνείδησης. Για το σκοπό αυτό, χορηγούνται συχνά σε συνδυασμό με το υποξειδίο του αζώτου και οξυγόνο. Το υποξειδίο του αζώτου, από την πλευρά του, έχει δράση στους NMDA υποδοχείς παρόμοιες με εκείνες της κεταμίνης. Τα τρέχοντα στοιχεία είναι γενικά συνεπή με αναισθητική δράση και στις δύο συναπτική διέγερση και αναστολή, με τη συμβολή κάθε διαδικασίας να διαφέρει από τον ένα αναισθητικό παράγοντα στον άλλο.

Οι μοριακοί και κυτταρικοί μηχανισμοί με τους οποίους εισπνεόμενα αναισθητικά όπως το ισοφλουράνιο επιτυγχάνουν τα αποτελέσματά τους έχουν αποτελέσει αντικείμενο έντονης έρευνας και συζήτησης (61)

Σύμφωνα με την θεωρία των Myer-Overton γνωστή από τα τέλη του 19ου αιώνα, υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της δραστηριότητας του αναισθητικού αερίου και της διαλυτότητάς του στα λιπίδια, γεγονός που υποδηλώνει ότι η διάταξη των μεμβρανών των νευρικών κυττάρων μπορεί να κλείσει αποτελεσματικά τα κανάλια ιόντων μέσω των οποίων εισέρχεται το Νάτριο ώστε να δημιουργηθεί το δυναμικό ενέργειας. Σήμερα είναι γενικώς πιστευτό ότι τα εισπνεόμενα αναισθητικά συνδέονται άμεσα σε συγγενείς πρωτεϊνικούς υποδοχείς παρά ότι τροποποιούν την ίδια την λιπιδική διπλοστιβάδα. Με αυτόν τον τρόπο δημιουργούν έναν αποκλεισμό των καναλιών που συμμετέχουν στην συναπτική διέγερση. Μερικά αναισθητικά επίσης επιτείνουν την συναπτική αναστολή. Αν και η γενική άποψη είναι ότι τα αναισθητικά δρουν στην μετασυναπτική πλευρά, υπάρχουν ενδείξεις ότι αναστέλλουν την προσυναπτική απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών επίσης. Η έννοια της γενικής αναισθησίας σημαίνει ότι είναι πιθανόν ένας αριθμός από μηχανισμούς να εργάζεται ταυτοχρόνως ώστε να παράγει αναλγησία (απώλεια του πόνου), μια απώλεια συνείδησης όπως στον ύπνο (μερικές φορές αναφέρεται ως ύπωση), ακινησία

(εκούσια απάντηση στο χειρουργικό ερέθισμα, σε αντίθεση με τα νωτιαία αντανακλαστικά όπως αυτά καταστέλλονται από τα μυοχαλαρωτικά όπως το βεκουρόνιο), και αμνησία (απώλεια της μνήμης για τα χειρουργικά συμβάματα). Σύμφωνα με μια πρόταση, εισπνεόμενες ουσίες όπως το ισοφλουράνιο, το οποίο προκαλεί αμφοτέρως ακινησία και αμνησία, επιτυγχάνουν αυτά τα αποτελέσματα από διαφορετικές οδούς: ακινησία ενεργώντας στους GABA υποδοχείς στον νωτιαίο μυελό, και αμνησία με την καταστολή της δραστηριότητας στον ιππόκαμπο. Όπως συμβαίνει, οι ειδικές πρωτεΐνες που επηρεάζονται από τα εισπνεόμενα αναισθητικά είναι υποδοχείς του GABA, μεταξύ άλλων νευροδιαβιβαστών. Έτσι, τα εισπνεόμενα αναισθητικά μπορεί να μοιράζονται κοινούς μηχανισμούς με τα ενδοφλέβια αναισθητικά τελικά. Στο ίδιο πνεύμα, τα εισπνεόμενα αναισθητικά παρουσιάζουν κάποιες κοινές φαρμακολογικές ιδιότητες με τα ενδοφλέβια, όπως η ανοχή, η απόσυρση, και η διασταυρούμενη ανοχή, με το αλκοόλ και τα κατασταλτικά υπνωτικά, όπως τα βαρβιτουρικά. Από την άλλη πλευρά, υπάρχει σήμερα μια σειρά αναισθητικών παραγόντων που παραβιάζει τον κανόνα Meyer-Overton, και είναι γνωστό ότι ορισμένα αέρια μπορούν να συνδεθούν με τις πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην αναισθησία αλλά όμως δεν προκαλούν αναισθησία. Παρά το γεγονός ότι μεγάλη προσοχή έχει επικεντρωθεί στο GABA, ο Hans Flohr έχει υποδείξει το NMDA αντ' αυτού (60). Τόσο το υποξείδιο του αζώτου όσο και η κεταμίνη ενεργούν ως ανταγωνιστές σε NMDA υποδοχείς, αναστέλλοντας το γλουταμινικό, ένα διεγερτικό νευροδιαβιβαστή - όπως και το xenon, ένα νέο πτητικό αναισθητικό. Ακόμη και αν τα ενδοφλέβια αναισθητικά μοιράζονται τελικά μια κοινή οδό με κάποια εισπνεόμενα αναισθητικά, άλλα εισπνεόμενα μπορεί να επιτυγχάνουν τα ίδια αποτελέσματα με αρκετά διαφορετικό τρόπο.

Ορισμένοι θεωρητικοί προσπάθησαν να λύσουν το μυστήριο της αναισθησίας με την επίκληση ενός άλλου μυστηρίου, δηλαδή την κβαντική θεωρία. Ο Roger Penrose, Βρετανός μαθηματικός φυσικός, και ο Stuart Hameroff, ένας Αμερικανός αναισθησιολόγος, έχουν διαβόητα πιθανολογήσει ότι η συνείδηση είναι προϊόν ορισμένων διαδικασιών που περιγράφονται από την κβαντική θεωρία (62,64).

Εν συντομία, η κβαντική συνοχή (με την οποία τα μεμονωμένα μόρια είναι ενωμένα σε μια κυματοσυνάρτηση) παράγει ένα ενοποιημένο συνειδητό εαυτό? **μη τοπική εμπλοκή** (που συνδέει ξεχωριστά σωματίδια) είναι υπεύθυνη για την συσχετιστική μνήμη? Με την κβαντική υπέρ θέση (με την οποία τα σωματίδια ταυτόχρονα υπάρχουν σε δύο ή περισσότερες καταστάσεις) παράγονται εναλλακτικές ασυνειδητονοητικές αναπαραστάσεις? και με την κατάρρευση της κυματοσυνάρτησης (με την οποία τα σωματίδια επιτύχει μια οριστική κατάσταση) επέρχεται μία από αυτές τις εναλλακτικές νοητικές καταστάσεις στη συνειδητή επίγνωση.

Στο πλαίσιο αυτής της θεωρίας, ο Hameroff έχει προτείνει, περαιτέρω, ότι αυτές οι διαδικασίες λαμβάνουν χώρα σε μικροσωληνάρια - πρωτεΐνες που ανευρίσκονται στα τοιχώματα των νευρώνων και διαμορφώνονται όπως οι κοίλοι σωλήνες.

Παρόλο που η συμβατική άποψη είναι ότι οι μικροσωληνίσκοι εξυπηρετούν την δομική λειτουργία, υποστηρίζοντας τη δομή του κυττάρου, είναι επίσης αλήθεια ότι είναι φτιαγμένοι από πρωτεΐνες - και είναι ορισμένες πρωτεΐνες που είναι γνωστό ότι αποτελούν στόχο αναισθητικής δραστηριότητας. Οι Penrose και Hameroff ισχυρίζονται ότι η συνείδηση είναι πραγματικά ένα προϊόν των διεργασιών που συμβαίνουν σε αυτό το μικροσωληναριακό κυτταροσκελετού, και οι οποίες στη συνέχεια ενισχύονται από τον ίδιο το νευρώνα. Κατά την άποψη αυτή, τα αναισθητικά ασκούν την επίδρασή τους στις ειδικές πρωτεΐνες που δομούν τους μικροσωληνίσκους, διαταράσσοντας την «κβαντική συνοχή» και συνεπώς την

συνειδητή επίγνωση που δημιουργείται από αυτούς.. Σε αντίθεση με τις συμβατικές θεωρίες της αναισθησίας, οι οποίες επικεντρώνονται στις διεργασίες που λαμβάνουν χώρα στη σύναψη, η θεωρία Hameroff-Penrose μετατοπίζει την προσοχή προς τις διαδικασίες που λειτουργούν μέσα στο νευρικό κύτταρο. Η θεωρία των Penrose-Hameroff που αφορά την συνείδηση και την αναισθησία έχει προσελκύσει μεγάλο ενδιαφέρον, αλλά σε αυτό το στάδιο παραμένει σε ιδιαίτερα θεωρητικό επίπεδο, και έχει δεχθεί κριτική τόσο σε λογική όσο και σε εμπειρική βάση (63).

3.3 ΒΑΘΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

Ένας από τους στόχους της σύγχρονης αναισθησίας είναι η εξασφάλιση επαρκούς βάθους αναισθησίας για την πρόληψη της εγρήγορσης χωρίς ακούσια υπερφόρτωση του ασθενούς με ισχυρά φάρμακα. Σε περίπτωση απουσίας φαρμακοδυναμικών μετρήσεων, η δοσολογία των υπνωτικών μπορεί να είναι ανακριβής, και μπορεί να οδηγήσει είτε σε καθυστέρηση της ανάνηψης ή εγρήγορση κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης.

Εμπειρίες σχετικά με την εγρήγορση φοβίζουν τους ασθενείς και μπορεί να αφήσουν μια ζωή συναισθηματικά και ψυχολογικά προβλήματα. Φαίνεται να υπάρχουν ολόένα και περισσότερες ενδείξεις ότι η παρακολούθηση του βάθους αναισθησίας μειώνει την συχνότητα απροσδόκητων συμβάντων διεγχειρητικής εγρήγορσης και, επίσης, ότι βελτιώνει την ποιότητα της αναισθησίας.

Η εκτίμηση του βάθους αναισθησίας είναι θεμελιώδους σημασίας για την αναισθησιολογική πρακτική. Το βάθος της αναισθησίας εξαρτάται από δύο ανταγωνιστικούς παράγοντες: το αναισθητικό, το οποίο παράγει κάποια από τις συνιστώσες της αναισθησίας σε διαφορετικό βαθμό ανάλογα με

τη χρήση ειδικών φαρμάκων και τη χειρουργική διέγερση, η οποία μπορεί να ενεργοποιήσει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, να αυξήσει το επίπεδο εγρήγορσης του ασθενούς της την σωματική και αυτόνομη αντιδραστικότητα. Επαρκές βάθος της αναισθησίας απαιτείται ένα επαρκές ποσό φαρμάκου που θα διασφαλίσει την απώλεια των αισθήσεων και των άλλων συνιστωσών της αναισθησίας, όπως απαιτείται για τη συγκεκριμένη χειρουργική διαδικασία, χωρίς να θέτει σε κίνδυνο τις ζωτικές λειτουργίες των οργάνων.

Πριν από τη χρήση των μυοχαλαρωτικών, η διατήρηση του κατάλληλου βάθους αναισθησίας ήταν μια ισορροπία μεταξύ της κατάργησης κίνησης στον πόνο με παράλληλη διατήρηση επαρκούς αναπνοής. Με την απουσία κίνησης αντίδρασης στην χειρουργική τομή ήταν ασφαλές να συμπεράνουμε ότι ο ασθενής δεν είχε συνείδηση, όμως με τη χρήση μυοχαλαρωτικών, κατέστη αναγκαίο να είμαστε βέβαιοι ότι η χορηγούμενη συγκέντρωση του αναισθητικού παράγοντα είναι επαρκής για την πρόληψη της εγρήγορσης. Με την εμφάνιση νέων αναισθητικών τεχνικών όπως η ενδοφλέβια αναισθησίας, η χρήση ισχυρών οπιοειδών αναλγητικών, νεότερα πτητικά μέσα και πιο περίπλοκοι περιφερικοί αποκλεισμοί νεύρων, ένα μέσο μέτρησης του βάθους της αναισθησίας κατέστη αναγκαίο.

Το βάθος της αναισθησίας είναι δύσκολο να οριστεί, ίσως διότι η αύξηση της συγκέντρωσης του αναισθητικού παράγοντα συνδέεται με τόσο διαφορετικά αποτελέσματα όπως η αμνησία, η απώλεια των γνωστικών ικανοτήτων, και αυτά σε ισορροπία με την έντονη εγρήγορση την οποία μπορεί να επιφέρει το χειρουργικό ερέθισμα. Ο Plomley (65), το 1874, ήταν ο πρώτος που προσπάθησε να ορίσει το βάθος αναισθησίας. Όρισε τρία στάδια: της μέθης, της διέγερσης και το βαθύτερο στάδιο της νάρκωσης. Τον ίδιο χρόνο ο John Snow (66) περιέγραψε <πέντε βαθμούς ναρκωτισμού> για την αναισθησία με αιθέρα. Οι τρεις πρώτοι βαθμοί περιελάμβαναν

την εισαγωγή στην αναισθησία και οι δύο τελευταίοι την χειρουργική αναισθησία. Το 1937, ο Guedel (67) όρισε τα τέσσερα στάδια αναισθησίας βασιζόμενος στον σωματικό μυϊκό τόνο, σε αναπνευστικές παραμέτρους και σε σημεία οφθαλμολογικά. Το πρώτο στάδιο διευρύνθηκε αργότερα από τον Artusio (68) σε τρία πλάνα. Στο πλάνο 3, ο ασθενής είχε πλήρη αναλγησία και αμνησία. Η επιτυχία της χρήσης κλινικών σημείων για την αξιολόγηση του βάθους αναισθησίας με τον αιθέρα προέρχεται εν μέρει από τα κατοχυρωμένα αναλγητικά και υπνωτικά αποτελέσματα που παράγει ο αιθέρας, τα οποία διαφέρουν πολύ από τα σημερινά πτητικά αναισθητικά που χρησιμοποιούνται στην σύγχρονη αναισθησιολογική πρακτική. Το 1957 ο Woodbridge (69) όρισε ότι η αναισθησία έχει τέσσερις παράγοντες: αισθητικό αποκλεισμό, κινητικό αποκλεισμό, αποκλεισμό των αντανακλαστικών του αυτόνομου νευρικού συστήματος και απώλεια συνείδησης. Σύμφωνα με τον Prys-Roberts (70) κοινό χαρακτηριστικό της γενικής αναισθησίας είναι η καταστολή της συνειδητής αντίληψης του επώδυνου ερεθίσματος. Η αναλγησία, η σταθερότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος και η χάλαση των μυών είναι επιθυμητά αλλά όχι πραγματικοί παράγοντες της αναισθησίας. Ο Prys-Roberts διαίρεσε το επώδυνο ερέθισμα σε σωματικό και αυτόνομο, το οποίο διαιρέθηκε περαιτέρω σε αισθητικό κινητικό και αναπνευστικό, αιμοδυναμικό, και ορμονικό. Το βάθος αναισθησίας καθορίζεται από το εφαρμοζόμενο ερέθισμα, την μετρούμενη αντίδραση και την συγκέντρωση του φαρμάκου στο σημείο δράσης που αμβλύνει την αντίδραση. Ο .Glass το 1988, πρότεινε ότι η συνείδηση μπορεί να θεωρηθεί ως ισορροπία μέσα στο φλοιό ανάμεσα στην καταστολή και την διέγερση. Ο φλοιός καταστέλλεται πρωταρχικά από τα υπνωτικά, αλλά τα οπιοειδή και το πρωτοξειδίο του αζώτου έχουν ηρεμιστικές ιδιότητες που καταστέλλουν τον φλοιό. Η καταστολή του φλοιού προάγει την έλλειψη συνείδησης. Αυτά τα αποτελέσματα ανταγωνίζονται από τα

περιβαλλοντικά ερεθίσματα και τις διεγερτικές επιδράσεις του πόνου που προβάλλονται από τον θάλαμο και τον μεσεγκέφαλο στον φλοιό. Τα συστηματικά χορηγούμενα οπιοειδή, δρουν κυρίως στον μεσεγκέφαλο και τον θάλαμο, ενώ τα οπιοειδή στον νευράζονα και τα τοπικά αναισθητικά, δρουν στο Νωτιαίο Μυελό και αμβλύνουν την μετάδοση του επώδυνου ερεθίσματος στον φλοιό ελαττώνοντας έτσι το ποσό των υπνωτικών που απαιτείται για να επέλθει το στάδιο απώλειας της συνείδησης.

Η αλληλεπίδραση λοιπόν μεταξύ αναλγητικών και υπνωτικών είναι βασικής σημασίας στην κατανόηση και στον ορισμό του βάθους αναισθησίας. Οι ακόλουθοι παράμετροι είναι αναγκαίοι για να οριστεί το βάθος αναισθησίας:

- Προσαγωγό ερέθισμα
- Απαγωγός απάντηση
- Εξισορροπημένες συγκεντρώσεις των αναλγητικών παραγόντων
- Εξισορροπημένες συγκεντρώσεις των υπνωτικών παραγόντων
- Εξισορροπημένες συγκεντρώσεις άλλων σχετικών φαρμάκων (β-αποκλειστές, μυοχαλαρωτικά, τοπικά αναισθητικά)
- Επιφανειακή αλληλεπίδραση που σχετίζεται με τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με την πιθανότητα μιας συγκεκριμένης απάντησης σε ένα συγκεκριμένο ερέθισμα.

Το ερέθισμα δύσκολα μπορεί να διαιρεθεί σε καλοήθες και σε αλγεινό. Καλοήθες ερέθισμα (κάλεσμα ονόματος και απαλό άγγιγμα) καταστέλλονται εύκολα από τα υπνωτικά μόνο με ελάχιστη ανάγκη αναλγητικών φαρμάκων. Το αλγεινό ερέθισμα (λαρυγγοσκόπηση, διασωλήνωση και χειρουργική τομή) είναι φυσικά επώδυνο και οι αντιδράσεις στα επώδυνα ερεθίσματα καταστέλλονται πιο εύκολα με την χρήση αναλγητικών.

Οι αντιδράσεις μπορεί να κατηγοριοποιηθούν σε λεκτικές, εθελούσιες κινήσεις, αθέλητες κινήσεις, αερισμός, αιμοδυναμικές αντιδράσεις, ο σχηματισμός συνειδητής και ασυνειδητής μνήμης και ηλεκτροεγκεφαλογραφικές αντιδράσεις. Τα οπιοειδή τείνουν να καταστέλλουν τις αιμοδυναμικές αντιδράσεις πριν τις κινητικές, ενώ τα υπνωτικά κάνουν το ακριβώς αντίθετο. Προοδευτικά μεγαλύτερες δόσεις αναισθητικών απαιτούνται για να κατασταλούν πιο δύσκολες αντιδράσεις σε πιο βαθιά ερεθίσματα.

Το βάθος αναισθησίας μπορεί να οριστεί ως η πιθανότητα μη απάντησης σε ερέθισμα, βαθμονομημένη σε συσχέτιση με την ισχύ του ερεθίσματος, την δυσκολία καταστολής της απάντησης και την επαγόμενη από τα φάρμακα πιθανότητα μη απάντησης. Το βάθος αναισθησίας κυμαίνεται από μία 100% πιθανότητα απάντησης σε ένα μέτριο ερέθισμα και εύκολα αναστελλόμενες αντιδράσεις έως μία 100% πιθανότητα μη απάντησης σε ισχυρά αλγινά ερεθίσματα και αντιδράσεις που δύσκολα καταστέλλονται.

Γνωστική λειτουργία, Μνήμη και Εγρήγορση

Οι επιδράσεις της αναισθησίας στην γνωστική λειτουργία και την μνήμη παρατηρούνται πριν οι επιδράσεις στο αυτόνομο νευρικό σύστημα γίνουν αντιληπτές. Η γνωστική λειτουργία περιγράφεται με όρους βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης μνήμης. Η βραχυπρόθεσμη μνήμη συνδέεται με την μάθηση, την λήψη αποφάσεων και την ανάλυση πληροφοριών από πολύ μεγάλη μακροπρόθεσμη μνήμη. Συνδέεται με συνειδητή εγρήγορση. Η μακροχρόνια μνήμη μπορεί να διακριθεί σε διαδικαστική μνήμη, γνώση του πώς να κάνω πράγματα, και σε έκδηλη μνήμη. Η έκδηλη μνήμη διαιρείται περαιτέρω σε σωματική μνήμη, απλά θυμάμαι τα

γεγονότα χωρίς το πώς τα έμαθα, και σε επεισοδιακή μνήμη όπου θυμάμαι αμφότερα τα γεγονότα και τον τρόπο που τα έμαθα.

Η εγρήγορση κατά την αναισθησία μπορεί να οριστεί ως ένας βαθμός συνείδησης, που διαπιστώνεται από την ύπαρξη έκδηλης ή άδηλης μνήμης διεγχειρητικών γεγονότων. Κατά την διάρκεια ενός τέτοιου επεισοδίου η πληροφορία μπορεί να αποθηκευθεί προσωρινά στην βραχυπρόθεσμη μνήμη και ίσως ναι ή ίσως όχι να αποθηκευθεί μόνιμα στην μακροπρόθεσμη μνήμη. Δύο κλινικά σημεία που πιθανόν προβλέπουν την ανάκληση είναι η κίνηση και η απάντηση του αυτόνομου. Η χρήση μυοχαλαρωτικών μπορεί να ελαχιστοποιήσει την κίνηση οπότε απομένει η διέγερση του αυτόνομου ΝΣ ως η μόνη προειδοποίηση διεγχειρητικής εγρήγορσης. Οι Griffith και Jones (71) αναγνωρίζουν τέσσερα στάδια εγρήγορσης. Το τέταρτο στάδιο είναι αυτό της βαθιάς αναισθησίας χωρίς εγρήγορση ή ανάκληση μνήμης.

Μετεγχειρητικά, μία συνέντευξη με τον ασθενή μπορεί να αποκαλύψει την συνειδητή ανάκληση. Ανίχνευση της άδηλης ανάκλησης απαιτεί ψυχολογικές εξετάσεις που είναι πρακτικά αδύνατον να ενταχθούν στην καθημερινή αναισθησιολογική πρακτική.

Ο επιπολασμός της διεγχειρητικής εγρήγορσης είναι 0.2-3%(72), αλλά μπορεί να είναι >40% σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών υψηλού κινδύνου όπως οι πολυτραυματίες, οι γυναίκες που υποβάλλονται σε καισαρικές τομές, οι καρδιοχειρουργικοί ασθενείς, και αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς.(73) Για πολλούς ασθενείς η εμπειρία της εγρήγορσης μπορεί να μην αφήσει μακροχρόνιες επιδράσεις μετά το συμβάν. Σε αρκετούς όμως παρατηρείται διαταραχή μετατραυματικού stress που συνοδεύεται από επαναλαμβανόμενους νυχτερινούς εφιάλτες, άγχος, διέγερση, προκατάληψη με τον θάνατο καθώς και ανησυχία σε σχέση με την λογική τους.(74)

3.4 ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΒΑΘΟΥΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

Η ακριβής τιτλοποίηση των χορηγούμενων αναισθητικών παραγόντων είναι αναγκαία για να αποφευχθούν οι συνέπειες ενός πολύ μικρού βάθους της αναισθησίας, όπως η απροσδόκητη διεγχειρητική εγρήγορση, καθώς και ένα πολύ μεγάλο βάθος της αναισθησίας, το οποίο μπορεί να αποβεί επιβλαβές από την άποψη της μετεγχειρητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Ο ιδανικός τρόπος μέτρησης θα πρέπει να πληρεί τα ακόλουθα κριτήρια -

Θα πρέπει να έχει δυνατότητα εφαρμογής σε κάθε τύπο αναισθησίας, η οθόνη πρέπει να έχει εξαιρετικά υψηλή ευαισθησία, και, τέλος, η συσκευή μέτρησης πρέπει να είναι οικονομική.

Υπάρχουν διάφορες υποκειμενικές και αντικειμενικές μέθοδοι αξιολόγησης του βάθους της αναισθησίας (αναφέρονται παρακάτω). Οι υποκειμενικές μέθοδοι βασίζονται στην εκούσια κίνηση και στην αυτόνομη αντίδραση σε ερεθίσματα και εξαρτώνται από τη γνώμη και την εμπειρία του αναισθησιολόγου. Οι αντικειμενικές μέθοδοι βασίζονται στην ευαισθησία της συσκευής μέτρησης.

A. Υποκειμενικές Μέθοδοι

1. Απάντηση του ANΣ
2. Απάντηση του ασθενούς στο χειρουργικό ερέθισμα. (PSRT) σύστημα αξιολόγησης
3. Τεχνική απομόνωσης αντιβραχίου

B. Αντικειμενικές μέθοδοι

1. Αυτόματο ηλεκτρομυογράφημα επιφανείας (SEMG)
2. Συσταλτικότητα κατώτερου οισοφάγου (LOC)
3. Μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού (HRV)

4. Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και παράγωγοι δείκτες

- Συμπιεσμένη φασματική συστοιχία/ φασματική τελική συχνότητα / διάμεση συχνότητα
- Bispectral index
- Entropy
- Narcotrend index
- Patient state index
- Snap index
- Cerebral state index

5. Προκλητά δυναμικά

- Σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά
- Οπτικά προκλητά δυναμικά
- Ακουστικά προκλητά δυναμικά
- Auditory evoked potential index
- A-Line autoregressive index

3.5 Bispectral index (BIS)

BIS είναι μια στατιστικά βασισμένη, εμπειρικά προερχόμενη συγκρότηση παραμέτρων που αποτελείται από ένα συνδυασμό πεδίων χρόνου, συχνοτήτων και υψηλής τάξης φασματικές υπο παραμέτρους. Είναι μοναδική, υπό την έννοια ότι ενσωματώνει πολλές διαφορετικές περιγραφές του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος σε μία μόνο μεταβλητή, βασίζεται σε μεγάλο όγκο κλινικών δεδομένων για να συνθέσει ένα συνδυασμό που συσχετίζει

συμπεριφορικές εκτιμήσεις καταστολής και ύπνωσης, αλλά ταυτόχρονα είναι ευαίσθητη στο συγκεκριμένο αναισθητικό ή κατασταλτικό που έχει επιλεγεί. Το BIS είναι ένας αριθμητικός δείκτης, που κυμαίνεται από 100 (εγρήγορση) σε 0 (ισοηλεκτρικό ΗΕΓ). Η τιμή BIS συσχετίζεται άμεσα με το επίπεδο ανταπόκρισης (αξιολογήσεις ανταπόκρισης τροποποιημένων από τις εκτιμήσεις παρατηρητή της εγρήγορσης / επίπεδο καταστολής) και παρέχει μια εξαιρετική πρόβλεψη του επιπέδου συνείδησης σε αναισθησία με προποφόλη, μιδαζολάμη και ισοφλουράνιο.(75). Μετά την χορήγηση του υπνωτικού φαρμάκου ο δείκτης BIS μειώνεται σταδιακά από την τιμή εγρήγορσης που είναι 100. Η απώλεια συνείδησης τείνει να γίνει εμφανής όταν οι τιμές του BIS είναι μεταξύ 70 και 80. Τιμές BIS μεταξύ 40 και 60 αντανακλούν επαρκές βάθος αναισθησίας για γενική αναισθησία με γρήγορη ανάκτηση συνείδησης μέσα σε λογικά όρια. Τιμές BIS μικρότερες των 40 αντιπροσωπεύουν μεγάλο βάθος αναισθησίας. Διάφορες μελέτες (76,77) έχουν δείξει ότι το BIS συσχετίζεται επίσης με τις αιμοδυναμικές απαντήσεις στην διασωλήνωση, την αντίδραση του ασθενούς στην τομή του δέρματος καθώς και λεκτικών εντολών κατά την διάρκεια αναισθησίας με εισπνεόμενα ή ολική ενδοφλέβια αναισθησία. Το BIS είναι μία χρήσιμη συσκευή παρακολούθησης για να προσδιοριστούν οι δόσεις των αναισθητικών φαρμάκων με μείωση της συχνότητας αιμοδυναμικών διαταραχών και οδηγεί σε βελτιωμένη ανάνηψη.(78) Μειώνει το κόστος μειώνοντας την κατανάλωση αναισθητικών παραγόντων και τον χρόνο παραμονής στην μονάδα μεταναισθητικής φροντίδας, και αποτελεί έναν χρήσιμο οδηγό για χορήγηση αναισθητικών παραγόντων στην καρδιοχειρουργική, στους υπερήλικες και στους παιδιατρικούς ασθενείς. (79,80)

Παρά την εξαιρετική χρησιμότητά του το BIS έχει ορισμένους περιορισμούς. Το BIS αποτελεί ένα δείκτη κυρίως δραστηριότητας του φλοιού και δεν αντανακλά άμεσα την δραστηριότητα των υποφλοιϊκών δομών, συμπεριλαμβανομένου του νωτιαίου μυελού ο οποίος κυρίως μεταφέρει την κινητική απάντηση στο επώδυνο ερέθισμα. Έτσι το BIS μπορεί να μην είναι αξιόπιστο στην πρόβλεψη αντίδρασης σε επώδυνο ερέθισμα. Η ύπαρξη γεροντικής άνοιας μπορεί να αποτελέσει συγχυτικό παράγοντα στην ερμηνεία της τιμής του BIS. Σε μερικές περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί ότι το BIS αυξάνει με την χρήση N₂O και κεταμίνης. (81,82) Έγχυση εσμολόλης μπορεί επίσης να αλλοιώσει τις τιμές του BIS κατά την διάρκεια επώδυνων χειρισμών (διασωλήνωση της τραχείας) (83) Ο Mathew και συν (84) έδειξαν ότι ασθενείς που βρίσκονται σε μηχανήμα εξωσωματικής με σταθερές συγκεντρώσεις φεντανύλης και μιδαζολάμης, η υποθερμία μείωσε την τιμή του BIS με ρυθμό 1.12/⁰C μείωσης της θερμοκρασίας. Η ανταπόκριση του BIS είναι λιγότερο αξιόπιστη με τεχνικές χορήγησης υψηλών δόσεων οπιοειδών. (85) Διότι η ελάττωση της δόσης των υπνωτικών σε τεχνικές χορήγησης υψηλών δόσεων οπιοειδών έχει ως αποτέλεσμα λιγότερο προφανής επιδράσεις των φαρμάκων στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Ο δείκτης BIS είναι πιο ακριβής όταν χρησιμοποιείται με αναισθητικά που περιλαμβάνουν χαμηλές έως μέτριες δόσεις οπιοειδών αναλγητικών και τα υπνωτικά τιτλοποιούνται με βάση το BIS,

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΜΝΗΜΗ, ΕΚΔΗΛΗ ΜΝΗΜΗ, ΑΔΗΛΗ ΜΝΗΜΗ

Ο πρώτος που απέδειξε ότι οι μνημονικές διεργασίες στον ανθρώπινο εγκέφαλο είναι εντοπισμένες ήταν ο Wilder Penfield νευροχειρουργός στο Νευρολογικό Ινστιτούτο του Μόντρεαλ. Ο Penfield μελέτησε τον φλοιό σε περισσότερους από 1000 ασθενείς. Μερικές φορές, διαπίστωσε ότι ο ηλεκτικός ερεθισμός προκαλούσε εκείνο που ονόμασε εμπειρική απόκριση ή αναδρομή, κατά την οποία οι ασθενείς περιέγραφαν μια συγκεκριμένη ανάμνηση προηγούμενων εμπειριών. Αυτές οι αποκρίσεις που έμοιαζαν με μνήμη προκαλούνταν μόνο από τους κροταφικούς λοβούς και ποτέ από άλλη περιοχή. Ωστόσο, οι αποκρίσεις αυτές ήταν σπάνιες, ακ'όμη και από τους κροταφικούς λοβούς, και παρατηρούνταν μόνο στο 8% των προσπαθειών ερεθισμού.

Οι μελέτες Penfield δεν ήταν τελείως πειστικές. Όλοι οι ασθενείς του Penfield είχαν εστίες επιληπτικής κρίσης στον κροταφικό λοβό και οι θέσεις που εμφάνιζαν εμπειρικές αποκρίσεις ήταν εκείνες που βρίσκονταν κοντά στις εστίες. Επομένως, οι εμπειρικές αποκρίσεις μπορεί να ήταν αποτελέσματα εντοπισμένης επιληπτικής δραστηριότητας. Στις αρχές τις δεκαετίας του 1950, ο ρόλος του κροταφικού λοβού στη μνήμη έγινε σαφέστερος έπειτα από τις μελέτες μιας συνεργάτιδας του Penfield, της Brenda Miller, επί των επιδράσεων της θεραπευτικής αμφοτερόπλευρης αφαίρεσης του ιπποκάμπου και των γειτονικών περιοχών του κροταφικού λοβού σε λίγους ασθενείς με επιληψία κροταφικού λοβού.

Η πρώτη και καλύτερα μελετημένη περίπτωση επίδρασης της αφαίρεσης τμημάτων των κροταφικών λοβών στη μνήμη ήταν ένας 27χρονος εργάτης συναρμολόγησης, ο οποίος υπέφερε από αθεράπευτες κρίσεις επί 10 και πλέον χρόνια. Ο ασθενής γνωστός ως H.M., δεν μπορούσε να εργασθεί ή να ζήσει φυσιολογικά. Οι

επιληπτικές κρίσεις ελαττώθηκαν σημαντικά μετά την αφαίρεση της έσω μοίρας του κροταφικού λοβού στα δύο ημισφαίρια του εγκεφάλου του.

Αμέσως μετά την εγχείριση, ο H.M. διαπίστωσε μια τρομακτική απώλεια μνήμης – έχασε την ικανότητα να σχηματίζει νέες μακρόχρονες αναμνήσεις. Ωστόσο, διατηρούσε αναμνήσεις από τα γεγονότα της ζωής του πριν από την εγχείριση. Θυμόταν το όνομά του, χρησιμοποιούσε πολύ καλά τη γλώσσα και διατηρούσε το καλό λεξιλόγιό του και τον δείκτη νοημοσύνης του στο επίπεδο ευφυΐας – φυσιολογικός. Θυμόταν τα γεγονότα πριν από την εγχείριση, όπως π.χ., τη δουλεία που έκανε, και ζωηρά τα γεγονότα της παιδικής του ηλικίας. Επί πλέον, η βραχύχρονη μνήμη του ήταν εντελώς άθικτη.

Εν τούτοις, εκείνο που έλειπε σε σημαντικό βαθμό από τον H.M. ήταν η ικανότητα να μεταφέρει τους περισσότερους τύπους μάθησης από τη βραχύχρονη μνήμη, που διαρκεί μερικά δευτερόλεπτα ή λεπτά, στη μακρόχρονη μνήμη, που διαρκεί ημέρες ή και περισσότερο. Όταν μάθαινε μια καινούργια εργασία, δεν ήταν ικανός να συγκρατήσει τις πληροφορίες περισσότερο από ένα λεπτό. Όταν του ζητήθηκε να θυμηθεί τον αριθμό 584, ήταν σε θέση να τον επαναλάβει αμέσως επί πολλά λεπτά. Ωστόσο, όταν αποσπάσθηκε η προσοχή του ακόμη και επί βραχύ χρονικό διάστημα, ξέχασε τον αριθμό. Λόγω αυτής της δυσχέρειας στη μεταφορά πληροφοριών από τη βραχύχρονη στη μακρόχρονη μνήμη, ο H.M. δεν αναγνώριζε, έστω κι αν συναντούσε κατ' επανάληψη, άτομα άγνωστα σε αυτόν προεγχειρητικά. Είχε επίσης σοβαρές δυσκολίες με τον προσανατολισμό στον χώρο. Όταν μετακόμισε σε νέο σπίτι, πέρασε ένας χρόνος περίπου ώσπου να μάθει τους δρόμους γύρω από το σπίτι του. Το ελάττωμα αυτό περιγράφηκε ως <<λήθη των γεγονότων της καθημερινής ζωής τόσο γρήγορα όσο συμβαίνουν>>. Η περίπτωση του H.M. δεν είναι μοναδική. Όλοι οι

ασθενείς με εκτεταμένες αμφοτερόπλευρες βλάβες στον κροταφικό λοβό εμφανίζουν παρόμοια απώλεια μνήμης.

Η Milner θεώρησε αρχικά ότι η απώλεια μνήμης μετά από αμφοτερόπλευρη βλάβη στον κροταφικό λοβό αφορούσε εξίσου όλες τις μορφές μάθησης και τη μακρόχρονη μνήμη. Αποδείχθηκε, όμως, ότι δεν ήταν έτσι. Μολονότι ασθενείς με βλάβες στον κροταφικό λοβό έχουν σοβαρή απώλεια μνήμης, η Milner διαπίστωσε ότι είναι ικανοί να μάθουν και να θυμούνται ορισμένα είδη εργασιών τόσο καλά όσο και τα φυσιολογικά άτομα επί μεγάλα χρονικά διαστήματα.

Αυτή η υπολειμματική ικανότητα μνήμης έγινε αρχικά εμφανής όταν ανακαλύφθηκε ότι ο ασθενής H.M. μπορούσε να μάθει νέες μηχανικές εργασίες φυσιολογικά.

Παραδείγματος χάριν, έμαθε να σχεδιάζει το περίγραμμα ενός άστρου βλέποντας το χέρι του και το άστρο σε έναν καθρέπτη. Όπως και τα φυσιολογικά άτομα που μαθαίνουν αυτήν την εργασία, ο H.M. έκανε στην αρχή πολλά λάθη, αλλά μετά από εκπαίδευση αρκετών ημερών η επίδοσή του έφθασε σε επίπεδο χωρίς λάθη. Στη συνέχεια, εξετάστηκαν και άλλοι ασθενείς και διαπιστώθηκε ότι ήταν ικανοί να συγκρατήσουν διάφορες μορφές απλής αντανακλαστικής μάθησης, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται ο εθισμός, η ευαισθητοποίηση, η κλασική εξαρτημένη μάθηση και η συντελεστική εξαρτημένη μάθηση.

Ωστόσο, οι αμνησιακοί ασθενείς δεν περιορίζονται στην εκμάθηση κινητικών εργασιών, αλλά είναι ικανοί να βελτιώσουν τις επιδόσεις τους και σε ορισμένες αντιληπτικές εργασίες. Παραδείγματος χάριν, έχουν καλή επίδοση σε μια μορφή μάθησης, την προετοιμασία αντίδρασης, με την οποία η αναγνώριση λέξεων ή αντικειμένων διευκολύνεται από προηγούμενη γνωριμία τους με τις λέξεις ή με οπτικά μηνύματα. Έτσι, οι ασθενείς μπορούν να θυμηθούν καλύτερα τα αντικείμενα τα οποία είχαν γνωρίσει προηγουμένως απ' ό,τι άλλα αντικείμενα για τα οποία δεν

είχε προηγηθεί γνωριμία. Ομοίως, όταν τους δείχνουν τα πρώτα γράμματα μιας λέξης που είχαν μελετήσει, μολονότι δεν μπορούν να θυμηθούν αν είχαν δει τη λέξη προηγουμένως.

Οι εργασίες τις οποίες οι ασθενείς με αμφοτερόπλευρη βλάβη στον κροταφικό λοβό είναι ικανοί να μάθουν να έχουν δύο κοινά σημεία. Πρώτον, όλες έχουν ένα χαρακτηριστικό αυτοματισμού. Δεύτερον, οι εργασίες δεν απαιτούν συνειδητή ανάκληση στη μνήμη ή σύνθετες γνωστικές ιδιότητες, όπως είναι η σύγκριση και η εκτίμηση. Ο ασθενής χρειάζεται μόνο να αποκριθεί σε ένα ερέθισμα ή μήνυμα. Δεν χρειάζεται να θυμάται σκοπίμως τίποτε. Έτσι, όταν έχει να αντιμετωπίσει ένα πολύ σύνθετο μηχανικό παιχνίδι συναρμολόγησης, ο ασθενής μπορεί να το μάθει τόσο γρήγορα όσο και ένα φυσιολογικό άτομο, αλλά εάν ερωτηθεί, δεν θυμάται να το έχει δει ή να έχει ασχοληθεί με αυτό προηγουμένως. Εάν ερωτηθεί γιατί η επίδοσή του στην εργασία είναι πολύ καλύτερη μετά από αρκετές ημέρες εξάσκησης από ότι την πρώτη ημέρα, μπορεί να απαντήσει <<Για πιο πράγμα μιλάτε? Δεν έχω κάνει ποτέ την εργασία αυτή>>.

Μελέτες σε ασθενείς με βλάβες στον κροταφικό λοβό αποκάλυψαν την ύπαρξη δύο τελείως διαφορετικών τρόπων μάθησης, γεγονός το οποίο οι γνωσιοψυχολόγοι άρχισαν να εκτιμούν από τις μελέτες τους σε φυσιολογικά άτομα. Μαθαίνουμε τι είναι ο κόσμος – αποκτώντας γνώσεις για άτομα, θέσεις και πράγματα τα οποία είναι προσιτά στη συνείδηση- χρησιμοποιώντας μια μορφή μνήμης η οποία συνήθως ονομάζεται έκδηλη. Η μαθαίνουμε πώς να κάνουμε πράγματα- αποκτώντας κινητικές ή αντιληπτικές ικανότητες που είναι απρόσιτες στη συνείδηση- χρησιμοποιώντας την άδηλη μνήμη.

Πόσο ακριβής είναι η έκδηλη μνήμη? Το ερώτημα αυτό διερευνήθηκε σε μια σειρά μελετών κατά τις οποίες ζητήθηκε από άτομα να διαβάσουν ιστορίες και, στη

συνέχεια, να τις διηγηθούν. Όταν οι ιστορίες που διηγήθηκαν τα άτομα αναλύθηκαν, αποδείχθηκε ότι ήταν συντομότερες και πιο περιεκτικές από τις αρχικές ιστορίες. Επομένως, οι δεύτερες ιστορίες αντικατόπτριζαν την καταγραφή, την ανασύνθεση και τη συμπύκνωση των αρχικών ιστοριών. Τα άτομα δεν γνώριζαν ότι είχαν επέμβει στις αρχικές ιστορίες και, συχνά ένιωθαν πιο βέβαιοι για τη δική τους εκδοχή παρά για το αρχικό κείμενο. Τα άτομα δεν συνομιλούσαν, απλώς ερμήνευαν το αρχικό υλικό έτσι, ώστε να έχει νόημα κατά τη διήγηση.

Παρατηρήσεις σαν κι αυτές μας έκαναν να πιστέψουμε ότι η έκδηλη μνήμη για παρελθόντα γεγονότα είναι δημιουργική διεργασία και αντικατοπτρίζει συνθετική ή ανασυνθετική διεργασία πληροφορίες που αποθηκεύονται ως έκδηλες μνήμες είναι προϊόν επεξεργασίας από το αντιληπτικό μας σύστημα. Όπως έχουμε δει σε προηγούμενα κεφάλαια, η ίδια η αισθητική αντίληψη δεν αποτελεί πιστή καταγραφή του εξωτερικού κόσμου. Είναι μια μετασχηματιστική διεργασία, κατά τη οποία οι εισερχόμενες πληροφορίες συντίθενται σύμφωνα με τους κανόνες που ισχύουν στις προσαγωγούς οδούς του εγκεφάλου. Είναι επίσης διεργασία με την οποία το άτομο ερμηνεύει το εξωτερικό περιβάλλον όχι μόνο από ένα συγκεκριμένο σημείο στον χώρο, αλλά και από ένα συγκεκριμένο σημείο της ίδιας της ιστορίας του. Όπως αναφέρθηκε, οι οπτικές πλάνες απεικονίζουν καλά τη διαφορά μεταξύ της αντίληψης και των ερεθισμάτων τα οποία μετρήθηκαν αντικειμενικά.

Ομοίως, όταν οι αισθητικές πληροφορίες έχουν αποθηκευθεί, η ανάκλησή τους στη μνήμη, στη συνέχεια, δεν αποτελεί πιστό αντίγραφο των αρχικών αποθηκευμένων πληροφοριών. Στην ανάκληση παρεμβαίνει μια διεργασία κατά την οποία οι αναπαραστάσεις εμπειριών του παρελθόντος χρησιμοποιούνται ως μηνύματα τα οποία βοηθούν τον εγκέφαλο να ανασυνθέσει ένα παλαιό γεγονός. Κατά τη διάρκεια της ανάκλησης αυτής, χρησιμοποιούμε διάφορες γνωστικές στρατηγικές, όπως είναι

η σύγκριση, τα συμπεράσματα, οι εύστοχες προβλέψεις και οι υποθέσεις, για να δημιουργήσουμε μια σταθερή και λογική μνήμη.

Η έκδηλη μνήμη κωδικοποιεί πληροφορίες για αυτοβιογραφικά συμβάντα, καθώς και την τεκμηριωμένη γνώση. Ο σχηματισμός της εξαρτάται από γνωστικές διεργασίες, όπως είναι η εκτίμηση, η σύγκριση και η συνεπαγωγή. Οι έκδηλες μνήμες είναι δυνατόν να ανακληθούν με μια σκόπιμη πράξη ανάκλησης. Μερικές φορές δημιουργούνται με μια σκόπιμη πράξη ανάκλησης. Μερικές φορές δημιουργούνται με μια μόνο δοκιμή ή εμπειρία και, συχνά, είναι δυνατόν να εκφραστούν συνοπτικά με δηλωτικές φράσεις, όπως <<το περασμένο καλοκαίρι επισκέφθηκα τη γιαγιά μου στο εξοχικό της>> (αυτοβιογραφικό συμβάν) ή <<ο χρυσός είναι βαρύτερος από το νερό>>(τεκμηριωμένη γνώση).

Δεδομένα από αμνησιακούς ασθενείς υποδηλώνουν ότι στην αυτοβιογραφική γνώση και στην τεκμηριωμένη γνώση μπορεί να παρεμβαίνουν διαφορετικοί εγκεφαλικοί μηχανισμοί στον κροταφικό λοβό. Έτσι, ύστερα από τραύμα στον κροταφικό λοβό, μερικοί ασθενείς χάνουν τελείως την ικανότητα να θυμηθούν γεγονότα που συνέβησαν λίγα λεπτά νωρίτερα, συμπεριλαμβανομένων δραματικών προσωπικών γεγονότων τα οποία συνέβησαν πριν από τον τραυματισμό, π.χ. ατυχημάτων και θανάτων στην οικογένεια. Είναι αξιοσημείωτο ότι η ικανότητά τους να θυμούνται τον μεγάλο όγκο αποθηκευμένων πραγματικών πληροφοριών παραμένει άθικτη. Εν τούτοις, βλάβες του έσω κροταφικού λοβού διαταράσσουν μόνο τη μακρόχρονη αποθήκευση νέων μνημών. Ασθενείς σαν τον H.M. διατηρούν μια σχετικά καλή μνήμη προηγούμενων γεγονότων. Πως συμβαίνει αυτό?

Ο υπόκαμπος φαίνεται ότι είναι μόνο παροδικός χώρος αποθήκευσης της μακρόχρονης μνήμης και ότι, τελικά, μεταβιβάζει σε άλλες περιοχές τις πληροφορίες που αποκτήθηκαν, πιθανώς στον φλοιό των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, για μόνιμη

αποθήκευση. Παραδείγματος χάριν, οι αισθητικές πληροφορίες που είναι απαραίτητες για την αναγνώριση ενός προσώπου υφίστανται επεξεργασία σε οπτικές περιοχές του φλοιού των εγκεφαλικών ημισφαιρίων που έχουν σχέση με την αναγνώριση προσώπων – δηλαδή στον κάτω κροταφικό φλοιό. Παράλληλα, οι οπτικές αυτές πληροφορίες για πρόσωπα μεταβιβάζονται επίσης στον ενδορρινικό φλοιό, από τον οποίο εκπορεύεται η διατριπαινούσα οδός, δηλαδή η κύρια προσαγωγός οδός του ιππόκαμπος. Πιστεύεται ότι ο ιππόκαμπος και οι σχετικές περιοχές του κροταφικού λοβού επεξεργάζονται, στη συνέχεια, αυτές τις πρόσφατες πληροφορίες για μια περίοδο εβδομάδων ή μηνών-και τις μεταφέρουν στον φλοιό των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, πιθανώς στην περιοχή του οπτικού φλοιού η οποία έχει σχέση με την αναγνώριση προσώπων. Εναλλακτικά, ο ιππόκαμπος μπορεί να μην αποθηκεύει καθόλου μακροχρόνιες πληροφορίες, αλλά να χρησιμεύει ως διευκολυντής που βοηθά στη αποθήκευση των πληροφοριών οι οποίες υπέστησαν αρχικά επεξεργασία από τον κάτω κροταφικό φλοιό.

Επομένως, ο ιππόκαμπος μπορεί να είναι είτε σταθμός για την μακρόχρονη μνήμη είτε σύστημα διευκόλυνσης, το οποίο είναι σημαντικό για την αποθήκευση της μνήμης κάπου αλλού στον εγκέφαλο.

Η άδηλη μνήμη έχει αυτόματο ή αντανακλαστικό χαρακτήρα, ενώ ο σχηματισμός και η ανάκληση της δεν εξαρτώνται απολύτως από την επίγνωση ή από τι γνωστικές διεργασίες. Ο τύπος αυτός μνήμης συσσωρεύεται βραδέως με την πολλαπλή επανάληψη, εκφράζεται αρχικά με βελτιωμένη επίδοση και συνήθως δεν είναι δυνατόν να εκφραστεί με λέξεις. Παραδείγματα άδηλης μνήμης περιλαμβάνουν αντιληπτικές και κινητικές δεξιότητες, καθώς και την εκμάθηση ορισμένων τύπων διαδικασιών και κανόνων, όπως είναι, π.χ., οι κανόνες της γραμματικής. Η λεκτική μάθηση η οποία εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την επανάληψη, όπως, π.χ., η

αποστήθιση της κλίσης των ρημάτων μιας ξένης γλώσσας ,έχει τα χαρακτηριστικά της άδηλης μνήμης. Τέτοια μάθηση είναι δυνατόν να ανακληθεί στη μνήμη αυτόματα, χωρίς σκόπιμη προσπάθεια.

Η άδηλη μνήμη για μια συγκεκριμένη εργασία θεωρείται ότι συνδέεται με τη δραστηριότητα του ειδικού αισθητικού και του ειδικού κινητικού συστήματος που παρεμβαίνουν στο μαθησιακό έργο και ότι διατηρείται από μηχανισμούς αποθήκευσης που υπάρχουν σε καθένα από τα συστήματα αυτά.Επομένως, η άδηλη μνήμη είναι δυνατόν να μελετηθεί σε διάφορα αντανακλαστικά συστήματα είτε σπονδυλωτών είτε ασπόνδυλων ζώων. Πράγματι, ακόμη και άπλα ασπόνδυλα είναι ικανά για αντανακλαστική μάθηση..(86)

4.1 Ασυνείδητη επεξεργασία κατά την αναισθησία

Αν και επαρκής γενική αναισθησία καταργεί την συνειδητή ανάμνηση των χειρουργικών συμβαμάτων εξ ορισμού, είναι πιθανό ότι συνειδητή (ή, για εκείνο το θέμα ,συνειδητή) διεγχειρητική αντίληψη μπορεί να οδηγήσει σε ασυνείδητη μετεγχειρητική μνήμη που επηρεάζει τις μετέπειτα εμπειρίες του ασθενούς, τη σκέψη και δράση του εκτός της φαινομενικής εγρήγορσης. Αν και οι κλινικές παραδόσεις μεταξύ των αναισθησιολόγων περιλαμβάνουν το <σύνδρομο της παχύσαρκης κυρίας>, στο οποίο η μετεγχειρητική δυσαρέσκεια μιας παχύσαρκης κυρίας για τον χειρουργό της εντοπίζεται σε αγενή σχόλια που εκείνος έκανε κατά την διάρκεια του χειρουργείου ενώ αυτή βρισκόταν υπό γενική αναισθησία, καταγεγραμμένες περιπτώσεις είναι δύσκολο να βρεθούν. Στα τέλη του 1950 και αρχές του 1960. Ο David Cheek, ένας γιατρός του Los Angeles και υπνοθεραπευτής, περιέγραψε έναν αριθμό ασθενών οι οποίοι όταν υπνωτιστούν, θυμούνται ήχους με νόημα που έγιναν στην χειρουργική αίθουσα ιδιαιτέρως δε αρνητικά σχόλια.

Ο Cheek, ισχυρίστηκε ότι είχε επιβεβαιώσει τις εκθέσεις αυτές, και απέδωσε απροσδόκητα κακά μετεγχειρητικά αποτελέσματα σε ασυνείδητες αναμνήσεις από δυσάρεστα χειρουργικά γεγονότα. Δυστυχώς, η μέθοδος συνέντευξης που ακολούθησε, υπνωτική "ιδεοκινητική σηματοδότηση », είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στην πειραματιστή προκατάληψη, καθώς και πληροφορίες που θα επιβεβαιώσουν αυτές τις αναμνήσεις δεν είναι πάντα διαθέσιμες. Κατά συνέπεια, η πιθανότητα αυτή δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι μετεγχειρητικές "αναμνήσεις", που ανακτώνται μέσω αυτής της τεχνικής, είναι μυθοπλασίες.

Παρά τα μεθοδολογικά προβλήματα, η πρόταση του Cheek υποστηρίχθηκε στη συνέχεια από τον Bernard Levinson, ο οποίος ως πείραμα οργάνωσε μια ψευδή κρίση κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης.

Παρά την ανακοίνωση του Levinson, η ασυνείδητη αντίληψη κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας παρέμεινε σε μεγάλο βαθμό ανεξερεύνητο έδαφος έως ότου το θέμα αναβίωσε από τον Henry Bennett. Εμπνευσμένος από την προφανή επιτυχία της τεχνικής "ιδεοκινητικής σηματοδότησης" του Cheek για την αποκάλυψη ασυνείδητης μνήμης, ο Bennett έδωσε αναισθητοποιημένους χειρουργικούς ασθενείς μαγνητοφωνημένη πρόταση ότι, σε συνέντευξη μετά την εγχείρηση, θα εκτελέσουν μια συγκεκριμένη συμπεριφορά αντίδρασης, όπως η άρση του δείκτη του χεριού τους ή το τράβηγμα των αυτιών τους. Παρά το γεγονός ότι κανένας ασθενής δεν ανέφερε καμία συνειδητή ανάμνηση της πρότασης, περίπου το 80% των ασθενών ανταποκρίθηκε καταλλήλως στο ζητούμενο του πειράματος. Ο Bennett, μετά τον Cheek πρότεινε ότι οι ασυνείδητες αναμνήσεις είχαν περισσότερες πιθανότητες να αποκαλυφθούν με μη λεκτική παρά με λεκτικές αντιδράσεις.

Την ίδια περίπου εποχή οι Evans και Richardson ανέφεραν ότι διεγχειρητικές προτάσεις, που διατυπώθηκαν κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας, οδήγησαν

σε βελτίωση των ασθενών σε διάφορες μεταβλητές, συμπεριλαμβανομένου ενός σημαντικά μικρότερου χρόνου νοσηλείας μετεγχειρητικά στο νοσοκομείο. Και πάλι, οι ασθενείς δεν είχαν καμία συνειδητή ανάμνηση της λήψης αυτών των προτάσεων. Αν και αυτή η μελέτη δεν αφορά τη μνήμη αυτή καθ' εαυτή, οι προφανείς επιπτώσεις από τις προτάσεις στην μετεγχειρητική- πορεία σίγουρα άφησε να εννοηθεί ότι οι προτάσεις οι ίδιες είχαν υποστεί επεξεργασία, αν και ασυνείδητα, κατά τη στιγμή που συνέβησαν. Παρ' όλα αυτά, αυτές οι πρωτοποριακές μελέτες, σε συνδυασμό με ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για την συνείδηση και τις ασυνείδητες επεξεργασίες στο πλαίσιο του ευρύτερου τομέα της ψυχολογίας και της γνωστικής επιστήμης τόνωσε την αναβίωση του ενδιαφέροντος σε θέματα εγρήγορσης, αντίληψης, και μνήμης κατά τη διάρκεια και μετά τη χειρουργική αναισθησία, οι οποίες έχουν πραγματοποιηθεί με σταδιακά βελτιωμένα παραδείγματα.

Ιδιαίτερη σημασία σε αυτήν την αναβίωση ενδιαφέροντος απετέλεσε η άρθρογραφία, στην δεκαετία του 1980, για την διάκριση μεταξύ δύο διαφορετικών εκφράσεων της επεισοδιακή μνήμη – έκδηλη και άδηλη (87). Έκδηλη μνήμη είναι συνειδητή ανάκληση, όπως αποδεικνύεται και από την ικανότητα του ατόμου να ανακαλεί ή να αναγνωρίζει ορισμένα γεγονότα του παρελθόντος. Η άδηλη μνήμη, αντιθέτως, αναφέρεται σε οποιαδήποτε αλλαγή στην εμπειρία, σκέψη ή δράση που οφείλεται σε ένα γεγονός στο παρελθόν - για παράδειγμα, εξοικονόμηση σε επανάληψη μάθησης ή πρωταρχικές επιδράσεις. Από τη δεκαετία του 1960 έως την δεκαετία του 1980, ένας αυξανόμενος όγκος στοιχείων έδειξε ότι έκδηλη και άδηλη μνήμη ήταν διαχωριζόμενες. Για παράδειγμα, αμνησιακοί ασθενείς δείχνουν πρωταρχικές επιδράσεις ακόμη κι αν δεν μπορούν να θυμηθούν τα ίδια τα πρωταρχικά γεγονότα? και μπορούν να μάθουν νέες γνωστικές και κινητικές ικανότητες, ακόμα κι αν δεν θυμούνται τη μαθησιακή εμπειρία. Παρομοίως φυσιολογικά άτομα παρουσιάζουν

εξοικονόμηση σε προσπάθεια επαναμάθησης θεμάτων τα οποία δεν μπορούν ούτε να ανακαλέσουν ούτε να αναγνωρίσουν πως τα είχαν μάθει πριν .Και πάλι σε φυσιολογικούς ανθρώπους το πρωταρχικό είναι σχετικώς ανεπηρέαστο από πολλούς πειραματικούς χειρισμούς που έχουν προφανείς επιδράσεις στην ανάκληση και αναγνώριση .Στην πραγματικότητα, λοιπόν, η άδηλη μνήμη είναι ασυνείδητη μνήμη, που εμφανίζεται σε περίπτωση απουσίας της ή, τουλάχιστον ανεξάρτητα από, την συνειδητή ανάμνηση του παρελθόντος του ατόμου. (Kihlstrom, Dorfman, & Park, Chapter X). Κατά συνέπεια τα πειραματικά πρωτόκολλα που σχεδιάστηκαν για την μελέτη της άδηλης μνήμης σε αμνησικούς ασθενείς και φυσιολογικούς ανθρώπους, σύντομα προσαρτήθηκαν στο ερώτημα της ασυνείδητης επεξεργασίας των διεγχειρητικών συμβαμάτων στην αναισθησία. (88,89).

Στην πρώτη μελέτη, σε ασθενείς που λάμβαναν αναισθησία με ισοφλουράνιο για εκλεκτική χειρουργική επέμβαση παίχτηκε, μέσω ακουστικών, ένας ακουστικός κατάλογος 15 ζεύγη συνδεδεμένων λέξεων που αποτελείται από μια γνωστή λέξη, ως σύνθημα και η στενότερη σημασιολογική συνεργάτης του, ως ο στόχος - π.χ.,ωκεανός- νερό. (90)

Η ταινία ερέθισμα παρουσιάστηκε συνεχώς από την πρώτη τομή ως το τελευταίο ράμμα, κατά μέσο όρο 67 επαναλήψεις σε ένα μέσο όρο 50 λεπτών. Στην αίθουσα ανάνηψης, διαβάστηκαν στους ασθενείς οι λέξεις σύνθημα από τη λίστα ερεθισμού, καθώς και ένα στενά αντιστοιχισμένο σύνολο νύξεων από έναν κατάλογο ελέγχου ζευγαρωτών συγγενών λέξεων, και τους ζητήθηκε να ανακαλέσουν τη λέξη με την οποία κάθε σύνθημα είχε συνδεθεί στον κατάλογο που διαβαζόταν κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης: αυτό αποτελούσε το κριτήριο της έκδηλης μνήμης. Για τον έλεγχο της άδηλης μνήμης διαβάστηκαν τα ίδια συνθήματα ξανά και τους ζητήθηκε απλά να απαντήσουν με την πρώτη λέξη που τους ερχόταν στο μυαλό. Οι

υποβαλλόμενοι στην εξέταση δεν ανακάλεσαν περισσότερες λέξεις στόχους από τον παρουσιαζόμενο κατάλογο απ' ότι από τον κατάλογο ελέγχου, πράγμα που δείχνει ότι είχαν πολύ λίγη έκδηλη μνήμη για την εμπειρία. Στη δοκιμή ελεύθερης συσχέτισης, όμως, ήταν πιο πιθανό να αποδώσουν την απάντηση από την λέξη στόχο από τη λίστα που παρουσιάζονταν σε σύγκριση με την λίστα ελέγχου των στόχων, απεικονίζοντας έτσι με μία πρωταρχική επίδραση. Σε σύγκριση με την έκδηλη μνήμη, η οποία ήταν καταφανώς μειωμένη (όπως θα αναμενόταν με κατάλληλη αναισθησία), η άδηλη μνήμη ήταν σε σχετικά καλή κατάσταση. Παρά την πρόωμη επιτυχία, μεταγενέστερες μελέτες που αναπαρήγαγαν παρόμοια πειράματα απέδωσαν ένα μείγμα θετικών και αρνητικών αποτελεσμάτων. Για παράδειγμα, αναπαράγαμε με ακρίβεια την διαδικασία που περιγράφεται ανωτέρω με άλλη ομάδα των ασθενών που ελάμβανε sufentanyl, και διαπιστώσαμε ότι η έκδηλη και άδηλη μνήμη ήταν εξίσου διαταραγμένες. (91) Αν και οι δύο μελέτες, εξεταζόμενες από κοινού, υποβάλλουν την ενδιαφέρουσα υπόθεση ότι οι διαφορετικοί αναισθητικοί παράγοντες μπορεί να έχουν διαφορετικά αποτελέσματα όσον αφορά την άδηλη μνήμη, ένα πιο φειδωλό συμπέρασμα θα μπορούσε να είναι ότι οι επιπτώσεις του ισοφλουρανίου ήταν ψευδής. . Σε μια αντιπαράθεση στο Δεύτερο Διεθνές Συμπόσιο για την Μνήμη και την Εγρήγορση στην αναισθησία, η οποία πραγματοποιήθηκε το 1992, πειραματικοί ψυχολόγοι και αναισθησιολόγοι συμφώνησαν κατά τη συζήτηση ότι η μνήμη για τα γεγονότα κατά τη διάρκεια αναισθησίας, δεν είχαν ακόμη πειστικά αποδειχθεί. Κατά τα επόμενα χρόνια όμως καθώς η βιβλιογραφία συγκεντρώθηκε, μία συνοπτική, ποσοτική ανάλυση 44 μελετών μπορούσε να καταλήξει στο συμπέρασμα ότι πράγματι, επαρκώς αναισθητοποιημένοι ασθενείς θα μπορούσαν να δείξουν μετεγχειρητικά μνήμη για ασυνείδητα προσλαμβανόμενα διεγχειρητικά γεγονότα. (92,93). Αν και η πρόσφατη βιβλιογραφία εξακολουθεί να περιέχει ένα μίγμα από

θετικά και αρνητικά αποτελέσματα, υπάρχουν απλά πάρα πολλά θετικά για να αγνοηθούν. (94) Ταυτόχρονα, η βιβλιογραφία περιέχει αρκετές αρνητικές μελέτες, και άλλες άστοχων αποτελεσμάτων, ώστε να δικαιολογούν περαιτέρω έρευνα.

Για παράδειγμα, οι Merikle και Daneman κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα αποδεικτικά στοιχεία για την ασυνείδητη επεξεργασία κατά τη διάρκεια γενικής αναισθησίας, δεν περιορίστηκαν σε "έμμεσες" μετρήσεις της άδηλης μνήμης, αλλά επεκτάθηκαν επίσης σε "άμεσες" μετρήσεις όσον αφορά τη έκδηλη μνήμη. (95). Αυτή είναι μια εκπληκτική δήλωση, δεδομένου ότι η επαρκώς αναισθητοποιημένοι ασθενείς εξ ορισμού παρουσιάζουν έλλειψη συνειδητής ανάμνησης. Ωστόσο, οι συγγραφείς αυτοί περιέλαβαν στην μελέτη τους μόνο λίγες δοκιμές της έκδηλης μνήμης που ενθάρρυναν στο να μαντέψουν, και απέκλεισαν πολλές μελέτες που αποθάρρυναν να μαντέψουν. Ενώ το να μαντέψουν δίνει ένα πιο πλήρες μέτρο της συνειδητής ανάμνησης, είναι επίσης αλήθεια ότι η εικασία μπορεί να είναι προκατειλημμένη, ασυνείδητα, από το ίδιο το πρωταρχικό. Ως εκ τούτου, είναι πιθανό ότι ορισμένες από τις "έκδηλες" μνήμες που προσδιορίστηκαν από τους Merikle και Daneman είναι, στην πραγματικότητα, επηρεασμένες από την άδηλη μνήμη. Προς υποστήριξη αυτής της ιδέας, μια μελέτη που ερευνούσε την «αποσύνδεση της επεξεργασίας» η διαδικασία επιβεβαίωσε ότι η μετεγχειρητική μνήμη περιοριζόταν στις αυτόματες επιπτώσεις του πρωταρχικού, και δεν συνεπαγόταν συνειδητή ανάμνηση (96). Ένα επίμονο ζήτημα παραμένει το κατά πόσον μετεγχειρητική άδηλη μνήμη μπορεί να είναι μια παρενέργεια των διακυμάνσεων του βάθους αναισθησίας που εμφανίζονται φυσικά κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Στην μελέτη που μόλις περιγράφηκε ακόμη και η άδηλη μνήμη διέφερε ως αποτέλεσμα του βάθους αναισθησίας του ασθενούς. Οι ασθενείς έδειξαν πιο πρωταρχικές επιδράσεις για λέξεις που παρουσιάζονταν με επίπεδο BIS

πάνω από 60 απ' ότι για λέξεις που παρουσιάζονταν με BIS επίπεδο κάτω από 40. Μία μεταγενέστερη μελέτη από την ίδια ομάδα η οποία περιόρισε την παρουσιαζόμενη διέγερση σε επίπεδα BIS μεταξύ 40 και 60 δεν είχε ενδείξεις άδηλης μνήμης (97). Αν και άδηλη μνήμη μπορεί να αποφευχθεί σε βάθος αναισθησίας ικανό για να καταργήσει την έκδηλη μνήμη, η άδηλη μνήμη η ίδια είναι δυνατόν να καταργηθεί σε βαθύτερα επίπεδα. Ακόμα, δεν είναι σαφές ότι η κατάργηση της άδηλης μνήμης είναι ένα όφελος που αξίζει τους κινδύνους της διατήρησης της αναισθησίας σε πολύ βαθιά επίπεδα καθ' όλη την διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Έκδηλη και άδηλη μνήμη επίσης διαχωρίζονται σε ενσυνείδητη καταστολή, μία αναισθητική τεχνική που είναι ολοένα και πιο δημοφιλής για τα χειρουργεία μιας ημέρας. Στην ενσυνείδητη καταστολή, ο ασθενής λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή για την αναλγησία και καταστολή, και ίσως περιοχική αναισθησία, αλλά διατηρεί την συνείδηση καθ' όλη την διάρκεια της διαδικασίας. Όπως συμβαίνει, η κατασταλτική αμνησία που παράγεται από φάρμακα, όπως η διαζεπάμη ή η προποφόλη διαχωρίζει, επίσης, την έκδηλη και άδηλη μνήμη (98,99). Όπως και με την γενική αναισθησία, οι μελέτες που ερευνούν τη διαδικασία επεξεργασίας-διάσπασης επιβεβαιώνουν ότι η κατασταλτική αμνησία εξασθενίζει την συνείδητη ανάμνηση αλλά διαφυλάσσει τις πρωταρχικές αυτόματες επιδράσεις.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΜΝΗΜΗ ΚΑΙ ΠΟΝΟΣ ΚΟΙΝΕΣ ΝΕΥΡΩΝΙΚΕΣ ΟΔΟΙ ΑΛΛΕΠΗΔΡΑΣΕΙΣ

Δραματική πρόοδος έχει γίνει στην κλινική πρακτική από την έρευνα που έχει πραγματοποιηθεί για δεκαετίες στην έρευνα της νευροβιολογίας του πόνου. Αυτή η έρευνα έχει αναδείξει σημαντικές ομοιότητες ανάμεσα στους βιολογικούς

μηχανισμούς με τους οποίους βραχύχρονες εμπειρίες μετασηματίζονται σε μακρόχρονη μνήμη, και σ' εκείνους με τους οποίους οι υποδοχείς στην περιφέρεια ευαισθητοποιούν νεύρα στόχους στο νωτιαίο μυελό. Σήμερα ο NM έχει πάρει κεντρικό ρόλο στην έρευνα για τον πόνο, βάζοντας σε δεύτερη μοίρα τον ορμονικό άξονα (υπόφυση επινεφρίδια) στον οποίο ήταν εστιασμένες οι προηγούμενες έρευνες για το stress-response.(100) Συγκεκριμένα, το επώδυνο ερέθισμα προκαλεί ένα φαινόμενο μετατραυματικού stress στο NM, δημιουργώντας μια κατάσταση υπερευαισθησίας η οποία επιμένει για πολύ χρόνο μετά το ερέθισμα. Αυτή η ικανότητα για επίμονη υπεραλγησία μετά από επώδυνη διέγερση από το περιβάλλον, ενεργοποιήθηκε πολύ νωρίς στην διαδικασία εξέλιξής μας και διαφυλάσσεται πάρα πολύ. Είναι αποδεδειγμένο, ξανά μέσω κοινών βιοχημικών διαβιβαστών και ιοντικών καναλιών, στα υπάρχοντα σήμερα ερπετοειδή, των οποίων η οικογενειακή καταβολή αποσχίστηκε από την δική μας περίπου 600 εκατομμύρια χρόνια πριν.(101) Πέρα όμως από την κοινή οικογενειακή μας καταβολή με τα ερπετοειδή η άμεση οικογένειά μας στα πλαίσια της οποίας μεγαλώνουμε φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στις συμπεριφορές πόνου που αναπτύσσουμε μέσω καταγραφών που κάνουμε από την παιδική μας ηλικία.

Το 1985 στο περιοδικό International Journal of Family Therapy η Violon A. νευρολόγος σε Νευρολογικό κέντρο στις Βρυξέλλες, δημοσίευσε ένα άρθρο ανασκόπησης της βιβλιογραφίας που ερευνούσε τον ρόλο των οικογενειακών σχέσεων στην ανάπτυξη και εγκατάσταση του χρόνιου πόνου.

Από την μελέτη φαίνεται ότι η συμπεριφορά των γονέων ως στάση ζωής που υιοθετούν οι ίδιοι και ως συμπεριφορά προς τα παιδιά τους παίζει σημαντικό ρόλο στην μελλοντική ανάπτυξη συμπεριφορών πόνου. Η Violon καταλήγει στο συμπέρασμα: ότι αιτιολογική σχέση ανάμεσα στην οικογενειακή δομή και την

ανάπτυξη χρόνιου πόνου, υπάρχει πέρα από κάθε αμφιβολία. Τα αίτια μπορούν να καθοριστούν σε τέσσερις κατηγορίες- διαδικασίες: ευαισθησία, ανάγκες, γνωσιακές και ρόλων. Οι κατηγορίες αυτές είναι δυναμικές και αλληλεπιδρώσες. Σημαντικό πεδίο στο οποίο έχουν διεξαχθεί πολλές έρευνες αποτελεί το θέμα της ανάκλησης του πόνου και ποιες επιδράσεις αυτή δέχεται. Το συγκεκριμένο πεδίο παραμένει ανοικτό στην έρευνα ιδιαίτερος δε διότι στον χρόνιο πόνο τα λειτουργικά εργαλεία μας για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών παρεμβάσεων δουλεύουν κυρίως με την ανάκληση του πόνου Μία από αυτές τις μελέτες είναι και αυτή των Lefebvre και Keefe που ανακοινώθηκε στο περιοδικό *Clinical Journal of Pain* το 2002 και διερευνούσε τον ρόλο της καταστροφικότητας στην μνημονική ανάκληση επίμονου πόνου σχετιζόμενου με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Παρακινήθηκαν σ' αυτή την μελέτη διότι η παραδοχή ότι οι ενήλικες είναι σε θέση να ανακαλέσουν στη μνήμη τους επώδυνες εμπειρίες του παρελθόντος με ακρίβεια είναι βασικής σημασίας για πολλές συμπεριφοριστικές, γνωσιακές θεωρίες του πόνου, ακόμα και για την θεωρία της πύλης. Όμως η βιβλιογραφική ανασκόπηση ερευνών δείχνει ότι η μνήμη του επώδυνου είναι μεταβλητή και χρειάζεται έρευνα για να καθοριστούν οι παράγοντες που επηρεάζουν αυτή την μεταβλητότητα.

Μελέτησαν 45 ενήλικες πάσχοντες από ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τους ζητήθηκε να κρατήσουν ένα καθημερινό ημερολόγιο πόνου για 30 ημέρες. Σε δεύτερο χρόνο τους ζητήθηκε να ανακαλέσουν τον πόνο που βίωσαν όλο αυτό το διάστημα παρά να δώσουν μια συνολική διάσταση και κλιμάκωση. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι οι συμμετέχοντες που είχαν τα μεγαλύτερα score καταστροφικότητας, είχαν καλύτερη ανάκληση της έντασης του πόνου για όλη την περίοδο.

Η διαδικασία όμως τόσο της ανάκλησης του πόνου όσο και της απαρτίωσης παίζουν σημαντικό ρόλο στην ενσυναίσθηση του πόνου των άλλων. Αυτό έδειξαν οι Philip L.

Jackson και συν που διερεύνησαν με τη χρήση λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας το νευρολογικό υπόβαθρο της ενσυναίσθησης, σε επ' αμοιβή εθελοντές όταν τους δείχνουν στατικές φωτογραφίες επώδυνων άκρων. Τα αποτελέσματα της μελέτης τους ανακοινώθηκαν το Φεβρουάριο του 2005 στο περιοδικό Neuroimage.

Η ενσυναίσθηση είναι μια σύμπλοκη ψυχολογική διεργασία στην οποία παρατήρηση, γνώσεις, μνήμη και αιτιολόγηση συνδυάζονται με σκοπό την διεύθυνση στις σκέψεις και τα συναισθήματα άλλων. (107) Πολλές σύγχρονες επιστήμες καταδεικνύουν την σημαντικότητα της θετικής επένδυσης των σχέσεων όπως και την κατανόηση των δικών μας συναισθημάτων, επιθυμιών, προθέσεων καθώς και των συνανθρώπων μας στην επιβίωση. (103,104; 102;106, 110,114). Στοιχεία που ανευρίσκονται σταθερά στους διάφορους ορισμούς της ενσυναίσθησης είναι: α) η συναισθηματική ανταπόκριση σε ένα άλλο πρόσωπο (μπορεί να περιλαμβάνει το κοινό συναίσθημα ή όχι) και β) την γνωστική ικανότητα να αντιληφθείς την προοπτική ματιά του άλλου κρατώντας ταυτόχρονα τον εαυτό μας και τον άλλο διαφοροποιημένο. Η ικανότητα να αντιλαμβανόμαστε την συναισθηματική κατάσταση του άλλου είναι προγνωστικός δείκτης της ενσυναίσθησης. Μελέτες ανάπτυξης έδειξαν ότι α βρέφη είναι σε θέση να μιμηθούν εκφράσεις, κινήσεις και συναισθήματα των μεγάλων. (105, 108;111). Η αρχική σύνδεση μεταξύ του εαυτού και του άλλου μπορεί να είναι η βάση για πιο πνευματικά κατορθώματα όπως η αντίληψη των τάσεων ή προθέσεων των άλλων. (112,109,116). Ο πόνος είναι μια ειδική ψυχολογική κατάσταση με μεγάλη ανατρεπτική σημασία. Εμείς βιώνουμε τον πόνο και οι άλλοι τον αντιλαμβάνονται. Η αντίδρασή μας στον πόνο του άλλου μπορεί να είναι ή να συνοδεύεται από κινητικές αντιδράσεις τύπου φυγής. Όμως για να εκτιμήσουμε πλήρως το πόσο υποφέρει κάποιος άλλος ή μυστικά ανακαλούμε στην μνήμη μας το πως είναι (εάν το έχουμε βιώσει) ή παίρνουμε την προοπτική του άλλου. Αν και ο πόνος είναι μια πολύπλοκη

και υποκειμενική διαδικασία που έχει πυροδοτήσει πολλές διαμάχες, η αντίληψη και η ολοκλήρωση ενός επώδυνου ερεθίσματος έχει ένα αντιληπτικό- αισθητικό και ένα συναισθηματικό-προβλητικό στοιχείο. (113,115).

Περιοχές του εγκεφάλου που έχειδειχθεί ότι συμμετέχουν στη αντίληψη του πόνου είναι: η πρόσθια έλικα, η πρόσθια περιοχή της νήσου, λιγότερο ο θάλαμος το στέλεχος και η παρεγκεφαλίδα. Αισθητικά: ο πρωτογενής και δευτερογενής αισθητικός φλοιός.

Η υπόθεση που κατευθύνει αυτή την μελέτη είναι ότι: στην κατανόηση του πόνου των άλλων πρέπει να συμμετέχουν περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην απαρτίωση της αντίληψης του πόνου. Μελέτησαν λοιπόν 15 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 19-29 χρονών υγιείς και χωρίς ψυχιατρική νόσο, που ενημερώθηκαν γραπτώς και πληρώθηκαν . Εκπαιδεύτηκαν στην χρήση ηλεκτρονικής VAS. Χρησιμοποίησαν 128 φωτογραφίες άκρων, 64 με επώδυνες καταστάσεις και 64 φυσιολογικές και πήραν εικόνες με λειτουργική μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Στο τέλος τους ζητήθηκε να αξιολογήσουν την ενσυναίσθησή τους. Τα συμπεράσματα στα οποία κατέληξαν ήταν ότι η πρόσθια έλικα και η πρόσθια νήσος, περιοχές που αναφέρονται στην ολοκλήρωση της αντίληψης του πόνου, επιστρατεύονται όταν προσπαθούμε να κατανοήσουμε τον πόνο των άλλων.

Εμβαθύνοντας ακόμα περισσότερο στα κοινά στοιχεία μνήμης και πόνου φτάνουμε στο επίπεδο της νευρωνικής σύναψης όπου εκεί οι ενδείξεις μοιάζουν να ξεκαθαρίζουν περισσότερο τα δεδομένα.

Η πλαστικότητα της σύναψης είναι θεμελιώδης σε πολλές νευροβιολογικές δραστηριότητες συμπεριλαμβανομένων της μνήμης και του πόνου. Η κεντρική ευαισθητοποίηση αναφέρεται σε αυξημένη δραστηριότητα στη σύναψη των

σωματοαισθητικών νευρώνων στο οπίσθιο κέρασ του NM ως επακόλουθο παρατεταμένου βλαπτικού ερεθίσματος, βλάβης ιστών ή καταστροφή νευρών. Αυτή η συναπτική υπερδραστηριότητα οδηγεί σε μείωση του ουδού του πόνου, σε ευόδωση των επώδυνων αντιδράσεων και εξάπλωση της ευαισθησίας σε μη τραυματισμένες περιοχές. Στο φλοιό το LTP (μακρά διάρκειας υψηλά εντοπιζόμενη αύξηση της συναπτικής ισχύος) αποτελεί το συναπτικό υπόστρωμα για την μνήμη και την μάθηση. Ανάλυση των μοριακών μηχανισμών που υποστηρίζουν την γενίκευση και διατήρηση της κεντρικής ευαισθητοποίησης και του LTP δείχνει ότι αν και υπάρχουν διαφορές στην πλαστικότητα της σύναψης που συμβάλλει και στις δύο καταστάσεις, υπάρχουν και σημαντικές ομοιότητες.

Η ισχύς της σύναψης δεν είναι σταθερή αλλά μάλλον ποικίλει ως απάντηση στις αλλαγές στην απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών από τα προσυναπτικά τελικά, ή ως αντίδραση των διαβιβαστών στην μετασυναπτική μεμβράνη. Μία σύναψη μπορεί να είναι σιωπηλή και αναποτελεσματική στο ένα άκρο, ή να εργάζεται με την μέγιστη ισχύ στο άλλο. Αυτή η ποικιλομορφία στην συναπτική λειτουργία, καθώς επίσης και αλληλεπιδράσεις στην συναπτική δομή, στοιχειοθετούν την πλαστικότητα της σύναψης, μια τροποποιητική φόρμα που είναι ουσιώδης για την κανονική λειτουργία του νευρικού συστήματος. Αυτή η δραστηριότητα ή χρήση έχει μελετηθεί από τότε που ταυτοποιήθηκε η σύναψη ως η βάση της χημικής μετάδοσης ανάμεσα στα νεύρα. Εξαρτώμενα από τη σύναψη και την ένταση, συχνότητα και διάρκεια της δραστηριότητας και οι δύο καταστάσεις, ενδυνάμωση (διευκόλυνση, ενίσχυση, ευαισθητοποίηση) και αποδυνάμωση (ομαλοποίηση, καταστολή, απευαισθητοποίηση), μπορούν να δημιουργηθούν στην συναπτική λειτουργία.(117) Αρχικά, η πλαστικότητα της σύναψης, θεωρήθηκε ότι αντανάκλα πρωταρχικώς, είτε την συνάθροιση Ca^{2+} στα προσυναπτικά τελικά, προερχόμενη από

επαναλαμβανόμενη διέγερση, που οδηγεί σε αυξημένη απελευθέρωση κομβίων, είτε από παρεκτόπιση των κομβίων μετά από παρατεταμένη χρήση. Επομένως αναμενόταν να είναι περιορισμένη στην ενεργοποιημένη σύναψη και σχετικώς παροδική. Όμως 30 χρόνια πριν, οι Bliss και Lomo ανακοίνωσαν την ύπαρξη μακροχρόνιων αλλαγών στην αποτελεσματικότητα της σύναψης. Ενώ ερευνούσαν τα εξωκυτάρια δυναμικά του συναπτικού πεδίου στον ιππόκαμπο, έδειξαν ότι αυτά τα δυναμικά μπορούσαν να ενισχυθούν για ώρες μετά από ένα παροδικό υψηλής συχνότητας ερέθισμα : το φαινόμενο του δυναμικού μακράς διάρκειας (118). Είκοσι χρόνια πριν, ένα άλλο είδος συναπτικής πλαστικότητας , εξαρτώμενο από την χρήση, (αυτή την φορά στον Νωτιαίο Μυελό) ανακαλύφθηκε, το οποίο συνεισέφερε στην μετατραυματική υπερευαισθησία στον πόνο : το φαινόμενο της κεντρικής ευαισθητοποίησης.

Από αυτές τις δύο αρχικές παρατηρήσεις, αξιοσημείωτη δουλειά αφιερώθηκε στην ανάδειξη των μηχανισμών που δημιουργούν και τα δύο φαινόμενα. Έχει γίνει φανερό πρόσφατα ότι στην πραγματικότητα υπάρχουν αρκετά διαφορετικά είδη κεντρικής ευαισθητοποίησης πέρα από το κλασσικό, παροδικό που βασιζόταν στην ενεργοποίηση και που περιγράφηκε πρώτο. Αυτά περιλαμβάνουν αλλαγές όπως του δυναμικού μακράς διάρκειας, καθώς και πολύ καλά εντοπισμένες αλλά και διάχυτες αλλαγές ,στη συναπτική μετάδοση του Νωτιαίου Μυελού.

Οι έμβιοι οργανισμοί χρειάζεται να ανιχνεύουν το άμεσο περιβάλλον τους για να είναι σε θέση να προστατευθούν από πιθανό επιβλαβές ερέθισμα. Η ανάπτυξη σε πολυκύτταρο νευρικό σύστημα,- ειδική συσκευή ανίχνευσης και αντίδρασης σε εξωτερικά ερεθίσματα- μαζί με την ανάπτυξη εξειδικευμένων μεταβιβαστικών πρωτεϊνών έχει δώσει την ευχέρεια ακριβούς διαφοροποίησης βλαπτικού και μη βλαπτικού ερεθίσματος. Αυτό το σύστημα γρήγορης προειδοποίησης ενισχύθηκε με

την ενδογενή ικανότητά του να αυξάνει την ευαισθησία του εφ' όσον εκτεθεί σε επιβλαβές ερέθισμα, -αλγαισθητική ευαισθητοποίηση. Αυτή η ευαισθητοποίηση εμπλέκει τους μηχανισμούς «φυγής» να κινητοποιηθούν με άμεσα και με μειωμένο το δυναμικό διέγερσης (119), προστατεύοντας έτσι τον οργανισμό από περαιτέρω βλάβη. Η αλγαισθητική ευαισθητοποίηση είναι το νευροβιολογικό υπόστρωμα της παλιάς παροιμίας «όποιος καεί με το κουρκούτι φυσάει και το γιαούρτι». Αυτό μπορεί να το δει κανείς από τους απλούστερους οργανισμούς όπως το μύκητα *Aplysia*, στον οποίο μια έντονη επιβλαβής διέγερση μπορεί να προάγει μακράς διάρκειας ευαισθητοποίηση του αντανακλαστικού απόσυρσης, οφειλόμενη σε αλλαγές στην συναπτική αποτελεσματικότητα (120). Η εμμονή του νευρικού συστήματος σε μια υπερτονισμένη αντίδραση που ακολουθεί ένα παροδικό επιβλαβές ερέθισμα έχει ξεκάθαρες παράλληλες αναλογίες με την μνήμη, όπου η πληροφορία χρειάζεται να αποθηκευθεί και να ανασυρθεί. Η κεντρική ευαισθητοποίηση παίζει ένα πολύ μεγάλο ρόλο στην γενίκευση του οξέος μετεγχειρητικού και μετατραυματικού πόνου (121), στην ημικρανία και τον νευροπαθητικό πόνο (122,123). Μερικές κλινικές εικόνες όπως η κεφαλαλγία τάσεως και η ινομυαλγία, φαίνεται να μην είναι αντίδραση σε περιφερική παθολογία, αλλά αντιθέτως μια έκφραση της παρουσίας κεντρικής ευαισθητοποίησης (122,124). Γιατί η κεντρική ευαισθητοποίηση ευαισθητοποίηση εκδηλώνεται –προφανώς αυτόματα- σ' αυτούς τους ασθενείς, παραμένει προς διερεύνηση. Η παρατεταμένη ευαισθητοποίηση των νεύρων που μεταφέρουν πόνο μετά από περιφερική βλάβη, - προάγεται η αποκατάσταση με την υπερευαισθησία στον πόνο- είναι ένας προσαρμοστικός μηχανισμός. Αυτό συνήθως ακολουθείται από επιστροφή στο φυσιολογικό εφ' όσον έχει επιτευχθεί η επούλωση, εκτός και αν έχει βλαφτεί το νευρικό σύστημα. Η στόχευση των μηχανισμών που είναι υπεύθυνοι για την έναρξη και διατήρηση της

κεντρικής ευαισθητοποίησης είναι ένα σημαντικό κομμάτι της αναλγητικής αγωγής που γίνεται δυσκολότερο από την ανάγκη να μην διακόπτεται ο σχηματισμός μνήμης και η λειτουργία του φλοιού. Οι ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων όπως η κεταμίνη είναι αποτελεσματικοί στην μείωση της υπερευαισθησίας με το μη αποδεκτό κόστος ψυχομιμικών φαινομένων και αμνησίας. Συνεπώς η καλύτερη αναλγησία χρειάζεται να είναι όχι μόνο αποτελεσματική αλλά και εξειδικευμένη. Για να το πετύχουμε αυτό χρειάζεται να μελετήσουμε επιπλέον τις διαφορές αλλά και τις ομοιότητες μεταξύ της κεντρικής ευαισθητοποίησης και του δυναμικού μακράς διάρκειας του φλοιού.

.Προχωρώντας περαιτέρω οι μελέτες φτάνουν στο νευροβιολογικό επίπεδο όπου και εκεί φαίνεται να υπάρχουν ομοιότητες αλλά και διαφορές. Πρόσφατα στοιχεία λοιπόν υποδεικνύουν ότι οι τροφικοί παράγοντες μπορεί να επιδράσουν γρήγορα στους νευρώνες και μ' αυτό τον τρόπο να επηρεάσουν την πλαστικότητα της σύναψης. Μία μελέτη που έγινε από τους Marzia Malcangio και Volkmar Lessmann και δημοσιεύθηκε στο TRENDS in Pharmacological Sciences το Μάρτιο του 2003 εστιάζει στον εγκεφαλικά προερχόμενο νευροτροφικό παράγοντα (BDNF), ο οποίος:

- α) παίζει ένα τροποποιητικό ρόλο στις ιπποκάμπιες συνάψεις που μετέχουν στους μηχανισμούς μάθησης και μνήμης και β) στην πρώτη σύναψη για τον πόνο, ανάμεσα στον πρώτο αισθητικό νευρώνα και στους νευρώνες του νωτιαίου μυελού. Οι νευρώνες στον ιππόκαμπο και οι αισθητικοί νευρώνες έχουν κοινές μερικές ιδιότητες για την έκλυση του ενδογενούς BDNF. Στον Ιππόκαμπο η σύνδεση του BDNF με τους trkB υποδοχείς είναι βασικής σημασίας για την δημιουργία του δυναμικού μακρά διάρκειας, ειδική μορφή πλαστικότητας της σύναψης που θεωρείται ότι είναι το νευρωνικό υπόβαθρο της μνήμης. Όμως οι συνέπειες της σύνδεσης του νευροτροφικού παράγοντα με τους trkB υποδοχείς στο Νωτιαίο μυελό σε σχέση με

τους μηχανισμούς του πόνου, είναι λιγότερο θεμελιωμένες και αναθεωρούνται λεπτομερώς.

Επιπρόσθετα στην λειτουργία τους ως παράγοντες επιβίωσης κατά την διάρκεια της εξέλιξης, οι τροφικοί παράγοντες πρόσφατα φαίνεται ότι είναι και πιθανοί ρυθμιστές της συναπτικής αποτελεσματικότητας.(125). Αυτή η ιδιότητα θα μπορούσε να είναι αποτέλεσμα δύο διαφορετικών μηχανισμών. Πρώτον, οι νευροτροφικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την έκφραση και, μ' αυτόν τον τρόπο, έμμεσα τροποποιούν την μέσω ερεθίσματος απελευθέρωση αρκετών νευροτροποποιητικών ουσιών που ενέχονται στην δόμηση της συναπτικής ισχύος. (126,127). Δεύτερον, η νευρωνική δραστηριότητα απελευθερώνει μερικούς τροφικούς παράγοντες στο συναπτικό χάσμα όπου αυτοί μπορούν να τροποποιήσουν είτε την προσυναπτική απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών, είτε την μετασυναπτική λειτουργία.(125).

Οι ερευνητές κατέληξαν στα ακόλουθα συμπεράσματα: α) Υπάρχουν ομοιότητες και διαφορές στη σύναψη του πρώτου αισθητικού νευρώνα στο νωτιαίο μυελό και στη σύναψη που απελευθερώνει γλουταμικό στην περιοχή CA1 στον υπόκαμπο. Η διέγερση των *trkB* υποδοχέων από τον BDNF τροποποιεί και τα δύο είδη σύναψης. Όμως στο NM παράγεται προσυναπτικά από το σώματα των αισθητικών νευρώνων ενώ στον υπόκαμπο κυρίως από τους μετασυναπτικούς δενδρίτες. Επιπλέον εξωγενής χορήγηση BDNF προάγει την απελευθέρωση γλουταμικού στον υπόκαμπο και GABA στο NM. Αν και ο ρόλος του BDNF στην έναρξη του δυναμικού μακράς διάρκειας (μνήμη) στον υπόκαμπο είναι διευκρινισμένος, ο ρόλος του στο δυναμικό μακράς διάρκειας στο NM παραμένει άγνωστος.

Όπως λοιπόν φαίνεται πόνος και μνήμη παρουσιάζουν πολλά κοινά σημεία τόσο σε νευροβιολογική βάση όσο και σε επίπεδο συνάψεων και οδών αλλά και μεγάλη αλληλεξάρτηση στην λειτουργία τους.

Είναι σημαντικό για την μελέτη μας να αναφέρουμε ότι το βάθος αναισθησίας απετέλεσε και εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο έρευνας και πεδίο προβληματισμού επιστημονικού και φιλοσοφικού. Παρά το γεγονός ότι αυτό κατέστη μετρήσιμο τα τελευταία χρόνια οι μελέτες που έγιναν αφορούσαν την δοσολογία των φαρμάκων και την εγρήγορση κατά την αναισθησία. Μόλις πρόσφατα (από το 2004) άρχισε η μελέτη της επίδρασης του βάθους αναισθησίας στην μετεγχειρητική πορεία των ασθενών ως προς τις επιπλοκές. Επίσης είναι σημαντικό ότι την τελευταία δεκαετία η έρευνα μας έδωσε πολλές ενδείξεις για τα κοινά σημεία της μνήμης και του πόνου. Η μελέτη του βάθους αναισθησίας βασικά στηρίζεται στην λειτουργία της μνήμης. Για τον λόγο αυτό σχεδιάσαμε αυτή την μελέτη με σκοπό να διερευνήσουμε αν το βάθος αναισθησίας επηρεάζει τον πόνο.

ΜΕΡΟΣ Β

Κεφάλαιο 1 Ανάλυση του ερευνητικού έργου

1.1 Σκοπός της έρευνας

Η παρούσα έρευνα σχεδιάστηκε με σκοπό να μελετηθεί η συσχέτιση του βάθους αναισθησίας με τον οξύ μετεγχειρητικό πόνο σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις κοιλίας (>2 ώρες) στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας και αφορούσαν ασθενείς Γενικής Χειρουργικής Κλινικής και Ουρολογικής Κλινικής σε συνάρτηση με συγκεκριμένους δημογραφικούς παράγοντες που επιλέχτηκαν για την πατούσα έρευνα. Οι επεμβάσεις αναισθησιολογικά διεκπεραιώθηκαν από το Αναισθησιολογικό τμήμα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας.

12 Σημασία της έρευνας

Διεθνώς ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος παρόλη την έρευνα στην βιολογική και ψυχολογική του συνιστώσα εξακολουθεί να παραμένει μία εκτός ελέγχου κατάσταση. Αποτελεί λοιπόν ενδιαφέρον αντικείμενο η μελέτη παραγόντων που μπορεί να συμμετέχουν στον οξύ μετεγχειρητικό πόνο και η αντιμετώπιση των οποίων μπορεί να βοηθήσει στην αντιμετώπιση του προβλήματος. Το βάθος αναισθησίας σχετικά πρόσφατα κατέστη μετρήσιμο μέγεθος και χρησιμοποιήθηκε σε πολλές μελέτες που αφορούσαν την εγρήγορση στην αναισθησία και την κατανάλωση φαρμάκων ή την ταχύτερη αφύπνιση των ασθενών. Το βάθος αναισθησίας και ο πόνος, εάν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ τους δεν έχει μελετηθεί ποτέ στην Ελλάδα και διεθνώς. Επιμέρους σκοποί της έρευνας ήταν α) να αξιολογηθεί ο ρόλος του βάθους αναισθησίας στην ένταση του πόνου και β) να εκτιμηθεί ο ρόλος δημογραφικών δεδομένων όπως το φύλο και το επίπεδο εκπαίδευσης στην ένταση του πόνου μετεγχειρητικά.

1.3 Οριοθετήσεις της έρευνας

Η έρευνα αυτή διεξήχθη στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας και αφορούσε ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις κοιλίας. Από την έρευνα αυτή εξαιρέθηκαν ασθενείς που ήταν αδύνατη η συνεννόηση μαζί τους για την αξιολόγηση του πόνου, ασθενείς που υποβάλλοντο σε νευροχειρουργικές επεμβάσεις εγκεφάλου λόγω αδυναμίας μέτρησης του βάθους αναισθησίας σε αυτούς καθώς και ασθενείς που υποβάλλονταν σε άλλες μείζονες επεμβάσεις αλλά δεν αφορούσαν την κοιλία. Επειδή η έρευνα πραγματοποιείται στα πλαίσια μεταπτυχιακής διατριβής οι συσχετίσεις που παρουσιάζονται μπορεί να μην έχουν απήχηση στο γενικό πληθυσμό.

1.4 Περιορισμοί της έρευνας

Η εργασία αυτή έχει τους ακόλουθους περιορισμούς:

- α) το δείγμα αποτέλεσαν ασθενείς μόνο από μία γεωγραφική περιφέρεια της επαρχίας και από ένα συγκεκριμένο νοσοκομείο της περιφέρειας αυτής
- β) Εξαιρέθηκαν άτομα με τα οποία η επικοινωνία δεν ήταν εφικτή και παρουσίαζαν αδυναμία να υπακούσουν σε εντολές
- γ) Εξαιρέθηκαν άτομα που δεν υποβάλλονταν σε μείζονες επεμβάσεις κοιλίας
- δ) Πιθανή απειλή μπορεί να αποτελέσει η ορθή αξιολόγηση του πόνου από τους ασθενείς μετεγχειρητικά. Για την αντιμετώπιση του προβλήματος αυτού δόθηκαν οδηγίες στους ασθενείς για τον τρόπο λειτουργίας της κλίμακας και την σωστή αξιολόγηση του πόνου τους.

1.5 Ερευνητικά ερωτήματα

Ο βασικός ερευνητικός στόχος της μελέτης μας είναι η ανίχνευση της σχέσης που πιθανόν να υπάρχει ανάμεσα στο βάθος αναισθησίας και τον οξύ μετεγχειρητικό πόνο.

Επιμέρους στόχους της έρευνας αποτέλεσαν τα παρακάτω ερευνητικά ερωτήματα

1. Η μελέτη της επίδρασης του φύλου στον οξύ μετεγχειρητικό πόνο καθώς και
2. Η μελέτη της επίδρασης του μορφωτικού επιπέδου στον οξύ μετεγχειρητικό πόνο

1.6 Υποθέσεις της έρευνας

1. Η ένταση του οξέως μετεγχειρητικού πόνου θα σχετίζεται με το βάθος αναισθησίας του ασθενούς κατά την διάρκεια του χειρουργείου.

2. Οι ασθενείς που κατά την διάρκεια του χειρουργείου είχαν λιγότερο βάθος αναισθησίας θα έχουν μεγαλύτερη ένταση πόνου μετεγχειρητικά.
3. Οι γυναίκες βιώνουν μεγαλύτερη ένταση πόνου
4. Οι άνθρωποι με ανώτερο μορφωτικό επίπεδο βιώνουν μεγαλύτερη ένταση πόνου

Από τα αποτελέσματά της η έρευνα φιλοδοξεί να βγάλει χρήσιμα συμπεράσματα για την κλινική πράξη έτσι ώστε οι αναισθησιολόγοι να βάλουν την μέτρηση του βάθους αναισθησίας στην καθημερινή αναισθησιολογική πρακτική και να γίνει αντιληπτό ότι ο μετεγχειρητικός πόνος δεν είναι μόνο αλγαισθητικός αλλά αποτελεί ένα πιο σύνθετο πρόβλημα το οποίο χρήζει πολλαπλής αντιμετώπισης εκ μέρους των γιατρών, ιδιαιτέρως δε όταν τα παγκόσμια βιβλιογραφικά δεδομένα δίνουν αύξηση της μετάπτωσης του οξέως μετεγχειρητικού πόνου σε χρόνια.

Κεφάλαιο 2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα έρευνα πραγματοποιήθηκε υπό την εποπτεία του Εργαστηρίου Ιατρικής Ψυχολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων από τον Μάιο του 2007 ως και τον Μάιο του 2009 και πρόκειται για μια προοπτική μελέτη συνάφειας..

2.1 Υλικό

2.1.1 Ορισμός πληθυσμού στόχου Κριτήρια επιλογής / αποκλεισμού

Ο πληθυσμός στόχος της έρευνας ήταν ασθενείς ηλικίας από 18 έως 75 ετών από το Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας .Από όλους τους ασθενείς αποκλείστηκαν αυτοί με διαταραχές των γνωστικών λειτουργιών, αυτοί που υποβάλλοντο σε χειρουργεία που αφορούσαν κρανίο, και οι καισαρικές τομές.

2.1.2 Μέθοδος δειγματοληψίας

Το δείγμα της παρούσας μελέτης αποτέλεσαν ασθενείς που προσήλθαν στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας κατά την διάρκεια του προαναφερόμενου χρονικού διαστήματος για να υποβληθούν σε μείζονα επέμβαση άνω κοιλίας (προβλεπόμενος χειρουργικός χρόνος άνω των 2 ωρών).

Πιο συγκεκριμένα τα άτομα που συμμετείχαν στην έρευνα έχουν προέλθει από μια κύρια πηγή

1. Το Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

2.1.3 Διαδικασία συλλογής δεδομένων

Το πρωτόκολλο της μελέτης κατατέθηκε προς έγκριση στο επιστημονικό Συμβούλιο του ΠΓΝ Λάρισας. Μετά την έγκριση του πρωτοκόλλου, κάθε ασθενής που προσήλθε στο ΠΓΝ Λάρισας για να υποβληθεί σε μείζονα χειρουργική επέμβαση άνω κοιλίας ερωτήθηκε για την συναίνεση του ή όχι στην συμμετοχή στο συγκεκριμένο πρωτόκολλο. Το δείγμα ορίστηκε να αποτελείται από 100 άτομα.

Μετά από την έγγραφη συναίνεση των συμμετεχόντων προχωρήσαμε στην συλλογή των δεδομένων με την μέθοδο της λήψης ιατρικού ιστορικού και δημογραφικών δεδομένων κατά την προεγχειρητική αναισθησιολογική επίσκεψη στον ασθενή όπου και εξηγήθηκε στον ασθενή η χρήση της κλίμακας αξιολόγησης του πόνου. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συγκεκριμένη συνδυασμένη (επισκληρίδιο και γενική ενδοτραχειακή) αναισθησία καθώς και περιεγχειρητική φροντίδα όπως αυτό γίνεται στα πρωτόκολλα αναισθησίας που ακολουθούνται για μείζονες επεμβάσεις κοιλίας στο Αναισθησιολογικό τμήμα του ΠΓΝ Λάρισας. Η συνεχής παρακολούθηση του ασθενούς περιελάμβανε: ηλεκτροκαρδιογράφημα πέντε απαγωγών, συνεχή μέτρηση της αρτηριακής πίεσης με την τοποθέτηση καθετήρα στην κερκιδική αρτηρία, οξυμετρία και τοποθέτηση ηλεκτροδίων στην μετωπιαία χώρα της συσκευής BIS για

την συνεχή καταγραφή του βάθους αναισθησίας. Πριν την έναρξη του χειρουργείου τοποθετήθηκε ένας χαμηλός θωρακικός επισκληρίδιος καθετήρας (από Θ2 έως Θ12) για τον έλεγχο του πόνου τόσο διεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά με χρήση PECA (patient epidural control analgesia) και ο οποίος παρέμεινε για όσο διάστημα ο ασθενής επιθυμούσε αναλγησία. Μέσω του επισκληρίδιου καθετήρα πριν την χειρουργική τομή χορηγήτο διάλυμα 21ml που περιείχε 10ml 0.7% ropivacaine και 1ml, 50μg φαιντανύλης σε φυσιολογικό ορό. Η εισαγωγή στην αναισθησία γινόταν με την χορήγηση 100μg φαιντανύλης, 1-2mg μιδαζολάμης και 1,5-2mg/kg προποφόλης. Η διατήρηση της αναισθησίας επιτυγχάνονταν με την χορήγηση 1.1-1.2 MAC σεβοφλουρανίου. Το Cis-atracurium χρησιμοποιήθηκε για την επίτευξη της διασωλήνωσης και την διατήρηση του νευρομυϊκού αποκλεισμού..

. En συνεχεία για κάθε ασθενή ανοίχτηκε ένα φύλλο καταγραφής διεγχειρητικών δεδομένων που περιελάμβανε το είδος και την διάρκεια του χειρουργείου, τα αναισθησιολογικά φάρμακα τα οποία χορηγούνται, (όπως η συνολική δόση των τοπικών αναισθητικών) αιμοδυναμικές μεταβλητές, χορήγηση υγρών και παραγώγων αίματος, παραγωγή ούρων μέχρι την αφύπνιση από την αναισθησία. Οι τιμές του BIS μεταφέρονταν αυτόματα σε ένα ενεργό πρόγραμμα Excell σε ένα συνδεδεμένο computer, δημιουργώντας μία βάση δεδομένων για τον ασθενή. Οι καταγραφές ελέγχονταν επισταμένα για τιμές artifact οι οποίες απορρίπτονταν και αντικαθίσταντο από τις σωστές τιμές. Το άθροισμα των χαμηλών τιμών BIS καταγράφηκε ως ο συνολικός χρόνος μεγάλου βάθους αναισθησίας σε min (λεπτά). Οι ασθενείς χωρίστηκαν επίσης αυτόματα σε δύο ομάδες σύμφωνα με τον συνολικό χρόνο μεγάλου βάθους αναισθησίας: α) όσοι είχαν χρόνο μέχρι 10min και β) όσοι είχαν χρόνο πάνω από 10min αθροιστικά καθ' όλη την διάρκεια της επέμβασης.

Κατά την διάρκεια της μετεγχειρητικής περιόδου αναισθησιολόγος επισκεπτόταν καθημερινά τον ασθενή καταγράφοντας σε ειδικό φύλλο καταγραφής την αξιολόγηση του πόνου του ασθενούς καθώς και τις επιπλοκές τόσο από την χορηγούμενη αναλγησία (όπως ναυτία, έμετο, κνησμό, κινητικό αποκλεισμό, καταστολή) όσο και από την χειρουργική επέμβαση (όπως κινητοποίηση του ασθενούς, έναρξη λήψης τροφής από το στόμα, αφαίρεση καθετήρων, επιπλοκές από το αναπνευστικό, από το καρδιαγγειακό, ειλεό κ.α.). Οι ασθενείς που πέρα από την συστηματικά χορηγούμενη αναλγητική αγωγή ανέφεραν ένταση πόνου μεγαλύτερη από 3 της κλίμακας VAS όπως αυτή περιγράφηκε ανωτέρω ελάμβαναν συμπληρωματική αναλγητική αγωγή κατόπιν οδηγίας από τον θεράποντα αναισθησιολόγο και έμπαιναν στην ομάδα της αυξημένης έντασης πόνου.

Η καταγραφή τελείωνε με την λήξη της μετεγχειρητικής αναλγησίας όταν ο ασθενής δεν την είχε πλέον ανάγκη και ζητούσε ο ίδιος να διακοπεί.

2.2 Μέθοδος της έρευνας

Κατά τον σχεδιασμό της μελέτης έπρεπε να ορίσουμε καθαρά όρια διαχωρισμού ώστε να ξεχωρίσουμε την αποδεκτή ένταση μετεγχειρητικού πόνου από αυτήν που διεθνώς θεωρείται ανήθικη και πρέπει να δοθεί αναλγητική αγωγή. Αυτό το όριο ήταν το νούμερο τρία (3) της οπτικής κλίμακας πόνου καθώς αυτό είναι το αποδεκτό όριο του μετεγχειρητικού πόνου.. Για την προοπτική μελέτη μας παρατήρησης που διεξάγεται στην Ελλάδα το όριο για το μορφωτικό επίπεδο ορίστηκε στα δώδεκα (12) χρόνια καθότι η πλειονότητα του πληθυσμού ολοκληρώνει την βασική εκπαίδευση που είναι τα δώδεκα χρόνια.

Η στατιστική ανάλυση για να αξιολογηθούν οι πρώτοι 100 ασθενείς έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS v.16.0. Τα ποιοτικά χαρακτηριστικά (όπως ο πόνος)

συσχετίστηκαν με το Pearson chi-square test ή το Fisher's exact test. Οι συσχετίσεις ανάμεσα στον πόνο και σε άλλους συνεπιδρώντες παράγοντες όπως το μορφωτικό επίπεδο, το φύλλο ή ο χρόνος που το βάθος αναισθησίας ήταν μεγάλο (τιμή BIS χαμηλή <40) εξετάστηκαν με multivariate logistic regression, διότι παράμετροι όπως το φύλλο καταγράφηκαν ως ποιοτικοί παράμετροι. Επιπλέον κατέστη υποχρεωτικό να ορίσουμε κάποια λογικά όρια και για συνεχείς παράγοντες όπως η τιμή BIS. Έτσι ως αποδεκτό όριο που το βάθος αναισθησίας μπορεί να είναι αναμενόμενα μεγάλο (τιμή BIS χαμηλή <40) ορίστηκαν τα 10min (πχ κατά την διάρκεια εισαγωγής στην αναισθησία). Η multivariate logistic regression (binary) χρησιμοποιήθηκε με σκοπό να αναδείξει τον όποιο ειδικό κίνδυνο κάθε παράμετρος ενείχε για την συμμετοχή της στην ένταση του πόνου όταν αυτές εξετάζονταν όλες μαζί. Εάν η ανάλυση γινόταν σε univariate basis, ο κίνδυνος που θα αναδεικνυόταν για κάθε μεταβλητή μπορούσε να ενέχει θόρυβο από άλλες μεταβλητές με υψηλή συσχέτιση. Έτσι όλες οι μεταβλητές όπως (φύλλο, μορφωτικό επίπεδο και χαμηλή τιμή BIS) έπρεπε να αναλυθούν ταυτόχρονα όλοι μαζί με την ένταση του πόνου με την χρήση logistic regression ώστε να βελτιωθεί η ακρίβεια των αποτελεσμάτων. Οι συσχετίσεις εκφράστηκαν ως unadjusted και adjusted odds ratio (OR) με 95% Διαστήματα Εμπιστοσύνης (CI).

2.3 Όργανα συλλογής δεδομένων

The Visual Analogue Scale (VAS)

Η ένταση του πόνου μετρήθηκε με την χορήγηση στο δείγμα μας του δεύτερου μέρους από της σύντομης μορφής του ερωτηματολογίου του πόνου του McGill (Short-Form McGill Pain Questionnaire), που αποτελείται από την κλίμακα VAS

Η Οπτική Αναλογική Κλίμακα VAS, η οποία μετρά την ένταση του πόνου, χρησιμοποιήθηκε σε αυτήν την μελέτη, για να μετρήσουμε τον πόνο κατά τη διάρκεια του προηγούμενου μήνα. Η κλίμακα αυτή είναι μια οριζόντια γραμμή 10 εκ. με

σαφώς καθορισμένα όρια, π.χ. " Κανένας πόνος " και " ο χειρότερος δυνατός πόνος που θα μπορούσε ενδεχομένως να υπάρξει ”.

Ο ασθενής καλείται να κάνει ένα σημάδι στη γραμμή σε ένα σημείο που περιγράφει την ένταση του πόνου του. Η απόσταση που χαρακτηρίζεται με έναρξη το σημείο "κανένας πόνος" μετράται σε χιλιοστά για να αντιπροσωπεύσει το αποτέλεσμα της έντασης του πόνου. Η οπτική αναλογική κλίμακα μέτρησης του πόνου VAS θεωρείται ισάξια με τις κλίμακες αναλογίας και είναι πολύ ευαίσθητη στις εναλλαγές στην ένταση πόνου (McDowell και Newell 1987).

Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης έγινε με την χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSSv16 για windows.

Από το σύνολο των 100 ασθενών που εντάχθηκαν στην μελέτη αναλύθηκαν και οι 100. Από το δείγμα των ασθενών οι 47 ήταν γυναίκες και οι 53 άνδρες ποσοστό 47% και 53% αντίστοιχα. Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν τα 62,2 έτη με σταθερή απόκλιση 13,9 έτη. 35 από τους ασθενείς είχαν καθημερινή πρόσληψη αλκοόλ ενώ 27 ήταν καπνιστές. Οι 22 από τους 100 είχαν μορφωτικό επίπεδο πάνω από 12 έτη και ο μέσος όρος του δείκτη μάζας σώματος ήταν 26 με σταθερή απόκλιση 4,6.

Ηλικία	62.2 (13.9*) yrs
Φύλλο (γ/α)	47/53
BMI	26.0 (4.6)
Πρόσληψη αλκοόλ	35
Κάπνισμα	27
Χρόνια εκπαίδευσης >12	22

* η παρένθεση περιέχει την σταθερή απόκλιση

Η χειρουργική επέμβαση διήρκεσε κατά μέσο όρο 194,5 min με σταθερή απόκλιση τα 70,6 min. Το συνολικό ποσό χορηγούμενης ροπιβακαίνης (τοπικό αναισθητικό) μέσω

του επισκληρίδιου καθετήρα κατά την διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης ήταν κατά μέσο όρο 36,6 mg με σταθερή απόκλιση 26,5mg. Ο επισκληρίδιος καθετήρας για μετεγχειρητική αναλγησία με συνεχή έγχυση τοπικού αναισθητικού σε συνδυασμό με οπιοειδές και με κατ' επίκληση δόσεις παρέμεινε στους ασθενείς κατά μέσο όρο 2, 74 ημέρες με σταθερά απόκλιση 0.97 ημέρες. Ο μέσος όρος χρόνου που οι ασθενείς μας παρουσίασαν ναυτία ως επιπλοκή από την μετεγχειρητική αναλγησία ήταν 0,9 ημέρες με σταθερά απόκλισης 1,9 ημέρες, ενώ ο μέσος όρος χρόνου που επιπλοκή απετέλεσε ο έμετος ήταν 0,3 ημέρες με σταθερά απόκλισης τις 1,2 ημέρες. 39 ασθενείς παρουσίασαν διαταραχές ύπνου μετεγχειρητικά.

Διάρκεια χειρουργείου	194.5 (70.6*) min
Χορηγούμενη γορίνacaïne (κατά την διάρκεια του χειρουργείου)	36.6 (26.5) mg
Μετεγχειρητική επισκληρίδιος αναλγησία	2.74 (0.97) days
Διαταραχές ύπνου	39
Ναυτία	0.9 (1.9) days
Έμετος	0.3 (1.2) days

* Η παρένθεση περιέχει την σταθερά απόκλιση

Η πολυπαραγοντική ανάλυση συσχέτισης ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της έντασης του μετεγχειρητικού πόνου και του βάθους αναισθησίας με τιμή $p=0,039$ ($p<0,05$) με OR 0,322 και διάστημα εμπιστοσύνης CI 0,110-0,946, δίνοντας ως αποτέλεσμα ότι ασθενείς με μεγάλο βάθος αναισθησίας ($BIS < 40$) για μεγάλο χρονικό διάστημα παρουσιάζουν μικρότερη ένταση πόνου κατά την μετεγχειρητική περίοδο.

ΣΧΜΒΑ	Πόνος		P(sig)	OR	CI for OR
	Group A	Group B			
	NO	YES			

BIS:0-10min group A	17	13	0,039	0,322	0,110-0,946
BIS>10min group B	48	22			

ΣΧΜΒΑ: Συνολικός Χρόνος Μεγάλου Βάθους Αναισθησίας

Επίσης η στατιστική ανάλυση ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά έντασης πόνου ανάμεσα στα δύο φύλλα (άνδρες /γυναίκες) Η τιμή p για την ένταση του μετεγχειρητικού πόνου μεταξύ ανδρών και γυναικών είναι 0,006 ($p<0,05$) με OR 4.281 και διάστημα εμπιστοσύνης CI 1,505- 12,175 με τις γυναίκες να αναφέρουν μεγαλύτερη ένταση πόνου από τους άνδρες.

Φύλλο	Πόνος		P(sig)	OR	CI for OR
	GroupA NO	Group B YES			
άνδρες-group A	39	14	0,006	4,281	1,505-12,175
γυναίκες-group B	26	21			

Τέλος στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε μεταξύ των διαφορετικών μορφωτικών επιπέδων $p=0,025$ ($p<0,05$) με OR= 3,455 και διάστημα εμπιστοσύνης CI=1,171-10,194 με τους ανώτερης μόρφωσης ασθενείς (χρόνια εκπαίδευσης >12) να βιώνουν μεγαλύτερη ένταση πόνου.

Εκπαίδευση	Πόνος		P(sig)	OR	CI for OR
	Group A NO	Group B YES			
group A ≤12 years	55	24	0,025	3,455	1,171-10.194
-group B > 12 years	10	11			

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Με την παρούσα μελέτη θελήσαμε να δούμε εάν το βάθος αναισθησίας σχετίζεται με τον οξύ μετεγχειρητικό πόνο. Από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας φάνηκε, πως η σχέση βάθους αναισθησίας με τον πόνο ερευνάται για πρώτη φορά.

Η έρευνα μέχρι σήμερα που αφορά το βάθος αναισθησίας έχει εστιάσει πρωταρχικά στην λειτουργία της μνήμης, και κυρίως στις διαταραχές που παρατηρούνται σε έκδηλη και άδηλη μνήμη ανάλογα με το μικρό ή μεγάλο βάθος αναισθησίας.

Δευτερογενώς από την στιγμή που αυτό κατέστη μετρήσιμο με την είσοδο του BIS στις αίθουσες των χειρουργείων οι πρώτες μελέτες που έγιναν αφορούσαν την αποφυγή εγρήγορσης κατά την διάρκεια του χειρουργείου και την μείωση της κατανάλωσης φαρμάκων με σκοπό την μείωση του κόστους πρωτογενώς και την γρήγορη αφύπνιση των ασθενών ως δεύτερο στόχο.(75,77) Πολύ πρόσφατα και πολύ λίγες σε αριθμό είναι οι μελέτες που χρησιμοποιούν το BIS και κατά συνέπεια το βάθος αναισθησίας με διαφορετικό τρόπο? Οι μελέτες αυτές εστιάζουν στην σχέση

του βάθους αναισθησίας με επιπλοκές που δυνατόν θα παρουσιάσουν οι ασθενείς στην μετεγχειρητική πορεία τους. Στις λίγες αυτές μελέτες διαφαίνεται ότι το μεγάλο βάθος (BIS<40) αναισθησίας ενδεχομένως να έχει αρνητική επίπτωση στην έκβαση των ασθενών μετεγχειρητικά. Η δική μας μελέτη ως στόχο είχε να μελετήσει ένα συγκεκριμένο παράγοντα της μετεγχειρητικής πορείας των ασθενών και αυτό αφορούσε τον πόνο. Η μελέτη μας έδειξε με τα στατιστικά αποτελέσματα που έδωσε ότι το βάθος αναισθησίας που θεωρείται επαρκές για την διεκπεραίωση ενός χειρουργείου πιθανόν να συμβάλει σε μεγαλύτερη ένταση πόνου μετεγχειρητικά. Στην διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχει κάτι ανάλογο για να μπορούμε να πούμε εάν αυτό είναι συμβατό ή όχι. Οι μελέτες που υπάρχουν σχετικά με το βάθος αναισθησίας και τον πόνο αναφέρονται σε ηρεμιστικά ηχογραφημένα μηνύματα λεκτικά ή μουσικά τα οποία μέσω ακουστικών μεταβιβάζονται στον ασθενή κατά την διάρκεια της αναισθησίας. (90) Τα αποτελέσματά τους είναι μικτά και αφορούν είτε προς την θετική είτε προς την ουδέτερη συσχέτιση. Σε καμία περίπτωση δεν βρέθηκε αρνητική επίδραση τέτοιων παρεμβάσεων στον ασθενή μετεγχειρητικά. Από την άλλη μεριά με τις έρευνες των πειραματικών ψυχολόγων στο βάθος αναισθησίας που αφορούν την μνήμη μπορούμε ενδεχομένως να αποκλείσουμε με ικανοποιητικό βάθος αναισθησίας την συνειδητή πρόσληψη και επεξεργασία πληροφοριών από τον ασθενή(89,90,91) αλλά δεν μπορούμε να κάνουμε το ίδιο και για την ασυνείδητη διαδικασία. (93) Πιθανόν αυτό να αιτιολογεί και το αποτέλεσμά μας. Δηλαδή άδηλη πρόσληψη και επεξεργασία πληροφοριών κατά την διάρκεια του χειρουργείου να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της έντασης του πόνου μετεγχειρητικά. Αυτό υποστηρίζεται από το γεγονός ότι οι ασθενείς που βρίσκονται σε μεγάλο βάθος αναισθησίας, που σημαίνει ότι η άδηλη μνήμη είναι πιο προστατευμένη αναφέρουν λιγότερη ένταση πόνου. Βέβαια η διαφορά η οποία αναδείχτηκε είναι μεν στατιστικά

σημαντική αλλά όχι ισχυρά. ($p=0,039$ με OR 0,322). Αυτό ίσως να οφείλεται στο γεγονός ότι το δείγμα μας δεν ήταν αρκετό ή ότι μετέχει κάποιος συγχυτικός παράγων ο οποίος καλύπτει ή και αντιθέτως ενισχύει το αποτέλεσμά μας. Σε κάθε περίπτωση χρειάζονται περισσότερες μελέτες προς αυτή την κατεύθυνση.

Ένα άλλο εύρημα της μελέτης μας ήταν ότι οι γυναίκες είναι περισσότερο πιθανό να βιώσουν μεγαλύτερη ένταση πόνου μετεγχειρητικά. Και σε αυτό το σημείο τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα με το βάρος βέβαια να κλίνει προς το μέρος των γυναικών. Αυτό το αποτέλεσμα της μελέτης μας μάλλον συμφωνεί με την διεθνή βιβλιογραφία αν και είναι ισχυρά στατιστικά σημαντικό ($p=0,006$ και OR 4,281) αλλά αυτό ίσως να οφείλεται στο γεγονός ότι η πλειονότητα των χειρουργείων αφορούσε καρκίνο. Το τελευταίο εύρημα της μελέτης μας αφορά το γεγονός ότι άτομα με υψηλό επίπεδο μόρφωσης μάλλον παρουσιάζουν μεγαλύτερη ένταση πόνου. Και αυτό επιβεβαιώνει την διεθνή βιβλιογραφία ως εύρημα.

Σε κάθε περίπτωση όσον αφορά τον οξύ μετεγχειρητικό πόνο, η μελέτη θα πρέπει να συνεχιστεί προς οποιαδήποτε ένδειξη διότι παρ' όλη την γνώση μας για την παθοφυσιολογία και την αντιμετώπιση του, παρ' όλες τα φάρμακα, τεχνικές και τεχνολογία που είναι στην διάθεσή μας εξακολουθεί να παραμένει εκτός ελέγχου.

Παραπομπές

Παράρτημα

Ερωτηματολόγια της έρευνας

ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

ΟΝΟΜΑ

ΗΛΙΚΙΑ

ΒΑΡΟΣ

ΔΙΑΜΟΝΗ

ΕΠΙΠΕΔΟ ΣΠΟΥΔΩΝ (χρ)

ΕΠΩΝΥΜΟ

ΦΥΛΟ

ΥΨΟΣ

ΤΗΛ

ΦΥΛΗ : E A

ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ: Π Ε Δ
ΒΜΙ
PRE-BDI

PRE-MMSES
PRE-STAI

ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΑΣΤΑΘΗΣ ΣΤΗΘΑΓΧΗ
ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΥΠΕΡΤΑΣΗ
ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΗΠΙΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ
ΔΙΑΒΗΤΗΣ (ΙΝΣΟΥΛ) ΠΕΡΙΦΕΡ. ΙΣΧΑΙΜΙΑ
ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΠΡΟΗΓ. ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΕΣ
ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΠΑΙΡΝΕΙ:

ΛΗΨΗ ΑΛΚΟΟΛ (ΠΟΤ/ΒΔΟΜ): 0 1-7 8-14 15+

ΚΑΠΝΙΣΜΑ (ΠΑΚ-ΧΡΟΝ) : 0 1-10 11-20 21+

ΝΥΧΑ : CLASS 1 CLASS 2 CLASS 3,4

ASA : I II III, IV

Charlson comorbidity score 0-2 3+

Προεγχειρητική ΣΑΠ :

Προεγχειρητική ΔΑΠ :

Προεγχειρητική ΜΑΠ :

Προεγχειρητικός Hct :

Προεγχειρητική Hb :

ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

ΟΝΟΜ/ΝΥΜΟ
ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ
ΗΜΕΡ/ΝΙΑ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ

ΚΛΙΝΙΚΗ
ΤΗΛ.

1. VAS ΗΡΕΜΙΑΣ /VAS ΚΙΝΗΣΗΣ (ΚΑΙΜΑΚΑ 1-10)

	1η	2η	3η	4η	5η	6η	7η	8η	9 ^η
--	----	----	----	----	----	----	----	----	----------------

VAS H									
VAS K									

2. ΕΠΙΠΕΔΟ ΚΑΤΑΣΤΟΛΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:

- 0 Ασθενής ξύπνιος
- 1 Ασθενής που κοιμάται αλλά ανταποκρίνεται στη φωνή
- 2 Ασθενής που κοιμάται, δεν ανταποκρίνεται στη φωνή αλλά σε ελαφρύ κτύπημα στον ώμο
- 3 Ασθενής βυθισμένος, χρειάζεται έντονο ταρακούνημα για να ξυπνήσει
- 4 Ασθενής βυθισμένος, αδύνατη η αφύπνιση.

	1η	2η	3η	4η	5η	6η	7η	8η	9η
0									
1									
2									
3									
4									

3. MTX ΝΑΥΤΙΑ- ΕΜΕΤΟΣ:

- 0 Καθόλου ναυτία
- 1 Ήπια ναυτία
- 2 Ναυτία- Εμετοί ≤ 2
- 3 Συχνοί εμετοί ≥ 3 24h

	1η	2η	3η	4η	5η	6η	7η	8η	9η
0									
1									
2									
3									

4. ΚΙΝΗΤΙΚΟ ΜΠΛΟΚ:

- 0 Φυσιολογική κίνηση
- 1 Κάμπει μόνο το γόνατο
- 2 Κίνηση μόνο του άκρου πόδα
- 3 Αδυναμία κίνησης κάτω άκρου

	1η	2η	3η	4η	5η	6η	7η	8η	9η
0									
1									
2									
3									

5. ΚΝΗΣΜΟΣ : ΝΑΙ (N) ΟΧΙ (O)

	1η	2η	3η	4η	5η	6η	7η	8η	9η
N									
O									

6. ΕΙΛΕΟΣ (ρωτήστε τους θεράποντες ιατρούς) : ΝΑΙ (N) ΟΧΙ (O)

	1η	2η	3η	4η	5η	6η	7η	8η	9η
N									
O									

7. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ (mmHg) : ΣΑΠ / ΔΑΠ ,ΚΑΡΔ. ΣΥΧΝ (σφ/min), ΑΝΑΠΝ/min

	1η	2η	3η	4η	5η	6η	7η	8η	9η
ΣΑΠ									
ΔΑΠ									
Σφ/min									
Av/min									

8. ΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ :

Καμία (0)

Κάθισμα στο κρεβάτι (1)

Περπάτημα στο θάλαμο (2)

	1η	2η	3η	4η	5η	6η	7η	8η	9η
0									
1									
2									

9. ΔΙΕΝΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ (εάν τρέφεται από καθετήρα σημειώστε ποίος είναι)

Καμία (0)

Υγρά (1)

Στερεά (2)

	1η	2η	3η	4η	5η	6η	7η	8η	9η
0									
1									
2									

10. ΑΦΑΙΡΕΣΗ ΚΑΘΕΤΗΡΩΝ : (στις παροχeteύσεις σημειώστε και ποια αφαιρέθηκε)

	1η	2η	3η	4η	5η	6η	7η	8η	9η
Levine									
Ουροκαθετήρας									
Παροχeteύσεις									

Επισκληρίδιος									
Κεντρ. Φλεβική									
Περιφ. Φλεβική									

11. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΤΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ :

	1η	2η	3η	4η	5η	6η	7η	8η	9η
Αγωγή με O ₂									
Υποξαιμία									
Λοίμωξη									
Ατελεκτασία									
Εμβολή									
Βρογχοδιαστολή									
Άλλες									

12. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ :

	1η	2η	3η	4η	5η	6η	7η	8η	9η
Αρρυθμίες									
Προκάρδιο άλγος									
Ισχαμία									
Έμφραγμα									
Ανακοπή									
Άλλες									

13. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΤΟ ΤΡΑΥΜΑ :

	1η	2η	3η	4η	5η	6η	7η	8η	9η
Διαπύση									
Διάσπαση									
Αιμορραγία									
Άλλες									

14. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΠΕΜΒΑΣΗ (αναμενόμενες και μη)

Λήψη ιστορικού από τους θεράποντες ιατρούς και καταγραφή όλων των επιπλοκών

1 ^η	
2 ^η	
3 ^η	
4 ^η	

5 ^η	
6 ^η	
7 ^η	
8 ^η	
9 ^η	

15. ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΧΟΡΗΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΚΑΙ ΓΙΑΤΙ :

1 ^η	
2 ^η	
3 ^η	
4 ^η	
5 ^η	
6 ^η	
7 ^η	
8 ^η	
9 ^η	

16. ΕΙΔΟΣ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΥΓΡΩΝ 24ΩΡΟΥ

	1η	2η	3η	4η	5η	6η	7η	8η	9η
Κρυσταλλοειδή									
Κολλοειδή									
Αίμα									
Παράγωγα αίματος 1									
Παράγωγα αίματος 2									

17. ΑΠΩΛΕΙΕΣ 24ΩΡΟΥ

	1η	2η	3η	4η	5η	6η	7η	8η	9η
Ούρα									
Levine									
Παροχετεύσεις									

18. ΥΠΝΟΣ :

Φυσιολογικός (όπως πριν) 0

Ύπνος ανήσυχος 1
 Εφιάλτες 2
 Παραλήρημα 3

	1η	2η	3η	4η	5η	6η	7η	8η	9η
0									
1									
2									
3									

19. ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ (σημειώστε καθημερινά)

Πολύ ευχαριστημένος (από τη συνολική του πορεία) 0
 Ευχαριστημένος 1
 Όχι ευχαριστημένος 2
 Πολύ δυσαρεστημένος 3

	1η	2η	3η	4η	5η	6η	7η	8η	9η
0									
1									
2									
3									

Σχόλιο [A1]: Συζητήστε με τον ασθενή εάν είναι ευχαριστημένος με την ιατρική αντιμετώπιση του προβλήματός του και εάν η μυγ/ική πορεία του ανταποκρίνεται σε αυτό που περίμενε.

20. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΘΕΡΑΠΟΝΤΕΣ ΙΑΤΡΟΥΣ

Πολύ καλή 0
 Καλή 1
 Μέτρια 2
 Κακή 3

	1η	2η	3η	4η	5η	6η	7η	8η	9η
0									
1									
2									
3									

21. ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΣΤΗ ΜΕΘ

1η	2η	3η	4η	5η	6η	7η	8η	9η

22. ΘΑΝΑΤΟΣ.

1η	2η	3η	4η	5η	6η	7η	8η	9η

23. ΕΞΟΔΟΣ

Σημειώστε την ημερομηνία εξόδου καθώς και τηλέφωνο επικοινωνίας με τον ασθενή στο εξάμηνο.

Ζητήστε να ζυγιστεί ο ασθενής και σημειώστε το βάρος του κατά την έξοδο από το νοσοκομείο.

1η	2η	3η	4η	5η	6η	7η	8η	9η

Βιβλιογραφία

1. Craig AD. A new view of pain as a homeostatic emotion. Trends Neurosci 2003; 26: 303-307
2. Charlton E. The management of postoperative pain. Update in anaesthesia 1997; 7:1-17.
3. Hughes E. principles of post-operative care. Nurs. Stand. 2004; 19:43-51
4. McGrath B., Elgendy H., Chung F., et al. Thirty percent of patients have moderate to severe pain 24 hr after ambulatory surgery: a survey of 5,703 patients . Can J Anaesth. 2004; 51:886-891.
5. Warfield CA, Kahn CH. Acute pain management. Programs in US hospitals and experiences and attitudes among US adults. Anesthesiology 1995; 83: 1090-1094.
6. Apfelbaum J.L., Chen C., Mentha S.S., Gan T.J. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. Anesth Analg 2003; 97: 534-540.
7. Kehlet H. Approach to the patient with postoperative pain. ACS Surgery: Principles & practice: 5 Postoperative pain 2005 WebMD.
8. Huang N., Cunningham F., Laurito CE, Chen C. Can we do better with

- postoperative pain management? Am J Surg. 2001; 182:440-448.
9. Shang AB, Gan TJ. Optimising postoperative pain management in the ambulatory patient. *Drugs* 2003; 63:855-867.
 10. Chauvin M. State of the art of pain treatment following ambulatory surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20(suppl 28): 3-6.
 11. Katz W.A. Cyclooxygenase-2-selective inhibitors in the manage of acute and perioperative pain. *Cleve Clin J Med* 2002; 69:65-75.
 12. American Society of Anesthesiologists. *Anesthesiology* 2004; 100:1573-1581
 13. Ελληνική Εταιρεία Πόνου. Η χρήση των οπιοειδών για τη θεραπεία του χρόνιου πόνου: Κατευθυντήριες οδηγίες, Αθήνα 2000.
 14. Βαδαλούκα Α. Ανακουφιστική και συμπτωματική αγωγή ασθενών τελικού σταδίου. Εκδόσεις Γ. Παρισιάνου, Αθήνα 1999.
 15. Janig W., Habler H. Visceral-autonomic integration In: Gebhart G. (ed), *Visceral pain* IASPpress, Seattle 1995: 311-48.
 16. Bellville JW, Forest WH, Miller E., Brown BW. Influence of age on pain relief from analgesics. A study of postoperative patients. *JAMA* 1971; 217:1835-1841.
 17. Enck R.E. Pain control in the ambulatory elderly. *Geriatrics* 1991; 46:49-60.
 18. Harkins S.W. Pain in the elder. In: Dudner R., Bebhart F., G Bond M.D (Ed). *Proceedings of the 5th World congress on Pain*. Amsterdam 1988:355-357.
 19. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997; 78(5): 606-617.
 20. Ready L.B. Acute perioperative pain In: Miller R: *Anesthesia*, Churchill Living-stone, 5th ed, 2000; vol 2 ch 69:2323-250.
 21. Churchill ED, McNeil D. The reduction in vital capacity following operation. *Surg Gynecol Obstet* 1927; 44:483-488.
 22. Wallace PG, Norris W. The management of postoperative pain *J Anaesth* 1975;47:113.
 23. Kehlet H. Modification of responses to surgery by neural blockade: clinical implications. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, editors. *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain*. Philadelphia: JB Lippincott 1998:129.

24. Carpenter R. Does outcome change with pain management? ASA, Refresher Courses in Anesthesiology 1995; 23:29-41.
25. Macintyre Pamela E., Ready Brian L. Αντιμετώπιση οξέως πόνου. Ένας πρακτικός οδηγός. Εκδόσεις Γ. Παρισιάνου, Αθήνα 1999:1-8
26. Pasteur W. Active lobar collapse of the lung after abdominal operations: a contribution to the study of postoperative lung complications. Lancet 1910; 2:1080.
27. Παπαδημητρίου-Παπακώστα Λ. Ανασθησιολογία-Ανάληψη Εκδόσεις Γ. Παρισιάνου, Αθήνα 1998: 874-911
28. Tonnesen E. Immunological aspects of anaesthesia and surgery. Danish Med Bull 1989;36:263-281.
29. Nimmo W.S., Duthie D.J. Pain relief after surgery. Anaesth Intensive Care 1987; 15(1):68-71.
30. Kehlet H Dahl JB. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. Anesth Analg 1993Q 77: 1048-56
31. Miller R. Acute postoperative pain. Anesthesia 5th ed. 2000 Vol 2, Churchill Livingstone; 69: 2323-2328
32. 32 Corning JL. Spinal anaesthesia and local medication of the cord. NY Med J 1885;42:483-5
33. 33 Sicard A. Les injections medicamenteuses extra-durales par voie sacrococcygienne. Compt Rend Soc De Biol 1901;53:396-8
34. 34 Cathelin F. Une nouvelle voie d'injection rachidienne: methode des injections epidurales par le procede du canal sacre-applications a l'homme. Compt Rend Soc De Biol 1901;53:452-3
35. 35 Pages F. Anesthesia metamerica. Rev Sanidad Militar. 1921; 11: 351-65
36. 36 Tuohy EB. Continuous spinal anesthesia. Proc Staff Meet Mayo Clinic 1941;17:257-9
37. 37 Tuohy EB. Continuous spinal anesthesia: A new method utilizing a ureteral catheter. Surg Clins N. Am 1945;25:834-40.

38. 38 Hogan Q, Toth J. Anatomy of soft tissues of the spinal canal. *Reg Anesth Pain Med.* 1999;24:303-10.
39. 39 Garry M. Switching to saline may decrease epidural failure rate. *Int J Obstet Anesth.* 1999;8:295
40. 40 Millar J, O'Brien FE, Williams GV, Wood J. The effect of ionophoretic clonidine on neurons in the rat superficial dorsal horn. *Pain* 1993; 53:137-45
41. Mayer ML, Miller RJ. Excitatory amino acid receptors, second messengers and regulation of intracellular Ca²⁺ in mammalian neurons. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11:254-60
42. 42 Bernards CM. Understanding the physiology and pharmacology of epidural and intrathecal opioids. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2002;16:489-505
43. 43 Gordh T, Jr., Jansson I, Hartvig P, Gillberg PG, Post C. Interactions between noradrenergic and cholinergic mechanisms involved in spinal nociceptive processing. *Acts Anaesthesiol Scand* 1989; 33:39-47
44. 44 Meyerson BA, Linderöth B. Mechanisms of spinal cord stimulation in neuropathic pain. *Neurol Res.* 2000;22:285-92.
45. 45 Ummenhofer, WC, Arends, R, Shen, D, Bernards, CM: Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil and sufentanil. *Anesthesiology* 2000; 92:739-53,.
46. 46 Bernards CM, Hill HF. Morphine and alfentanil permeability through the spinal dura, arachnoid, and pia mater of dogs and monkeys. *Anesthesiology.* 1990;73:1214-9.

47. 47 Bernards CM, Hill HF. Physical and chemical properties of drug molecules governing their diffusion through the spinal meninges. *Anesthesiology*. 1992;77:7506.
48. 48 Bernards CM, Hill HF. The spinal nerve root sleeve is not a preferred route for redistribution of drugs from the epidural space to the spinal cord. *Anesthesiology*. 1991;75:827-32.
49. 49 Herz A & Teschemacher H. Activities and sites of analgesic action of morphine-like analgesics and kinetics of distribution following intravenous intracerebral and intraventricular application. In Simons A (ed) *Advances in Drug Research* pp79-117 London Academic Press 1971
50. 50 Ginosar Y, Riley ET, Angst MS: The site of action of epidural fentanyl in humans: the difference between infusion and bolus administration. *Anesth Analg* 2003, 1428-38
51. 51 van den Nieuwenhuyzen MC, Stienstra R, Burm AG, Vletter AA, van Kleef JW. Alfentanil as an adjuvant to epidural bupivacaine in the management of postoperative pain after laparotomies: lack of evidence of spinal action. *Anesth Analg*. 1998;86:574-8.
52. 52 Beardsworth D, Lambert DH. Warming 0,5% bupivacaine to 37 degrees increases duration of spinal anesthesia. *Reg Anesth* 1989; 14:199-202
53. 53 Carabine UA, Milligan K, Moore J. Extradural clonidine and bupivacaine for postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 1992; 68:132-5
54. 54 Liu SS, Hodgson PS, Moore JM, Trautman WJ, Burkhead DL. Dose-response effects of spinal neostigmine added to bupivacaine spinal anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1999; 90:710-7

55. 55 Kostopanagiotou G, Mylona M, Massoura L, Siafaka I. Accidental Epidural Injection of Vecuronium. *Anesth Analg* 2000;91:1550-1
56. 56 Wheatley RG, Schug SA, Watson D. Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *Br.J.Anaesth.*2001; 87:47-61
57. 57 Ferrante FM, Vade Boncouer TR. Epidural analgesia with combinations of local anesthetics and opioids. In *Ferrante FM, Vade Boncouer TR.(eds) Postoperative pain management . Churchill Livingstone 1993 pp305-333*
58. 58 Scott DA, Biake D, Buckland M, et al. A comparison of epidural ropivacaine infusion alone and in combination with 1,2, and 4 g/ml fentanyl for seventy-two h of postoperative analgesia after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 1999; 88:857-64
- 59 Stoelting, R. K., & Miller, R. D. (2000). *Basics of anesthesia* (4th ed.). New York: Churchill Livingstone.
- 60 Flohr, H. (2000). NMDA receptor-mediated computational processes and phenomenal consciousness. In T. Metzinger (Ed.), *Neural correlates of consciousness* (pp. 245-258). Cambridge, Ma.: MIT Press.
- 61 Franks, N. P., & Lieb, W. R. (1994). Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature*, 367, 607-614.
- 62 Hameroff, S. R. (1998). 'Funda-Mentality': Is the conscious mind subtly linked to a basic level of the universe? *Trends in Cognitive Sciences*, 2, 119-127.
- 63 Grush, R., & Churchland, P. S. (1995). Gaps in Penrose's toilings. *Journal of Consciousness Studies*, 2, 10-29.
- 64 Penrose, R. (1994). *Shadows of the mind*. Oxford: Oxford University Press.
65. Plomley F: Operations upon the eye (letter). *Lancet* 1847; 1: 134.
66. Snow J. On the inhalation of the vapors of ether in surgical operations. Containing a description of the various stages of etherization, and a statement of the result of nearly eighty operations in which ether has been employed in St. George's and University College Hospitals. John Churchill, London, 1947. Reproduced by Lea and Febiger, Philadelphia, 1959.
67. Guedel AE. Inhalational anesthesia. A fundamental guide. Macmillan, New York, 1937.

68. Artusio JF, Jr. Di-ethyl ether analgesia: A detailed description of the first stage of ether analgesia in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1954; 111: 343.
69. Woodbridge PD. Changing concepts concerning depth of anaesthesia. *Anaesthesiology* 1957; 18: 536
70. Prys-Roberts C. Anaesthesia: A practical or impossible construct (editorial). *Br. J Anaesth* 1987; 59: 1341.
71. Griffith D, Jones JB. Awareness and memory in anaesthetized patients. *Br J Anaesth* 1990; 65: 603.
72. Liu WHD, Thorp TAS, Graham GSG, et al. Incidence of awareness with recall during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1999; 46: 435.
73. Dierdorf SF. Awareness during anaesthesia. *Anesth Clin N Am.* 1996; 14: 369.
74. Ghoneim MM, Block RI: Learning and memory during general anaesthesia, an update. *Anaesthesiology* 1997; 87: 387
75. Glass P S, B Marc, K Lee et al. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane and alfentanil in healthy volunteers. *Anaesthesiology* 1997; 86: 836-847.
76. Kearse Jr. LA, Manberg P, Debros F, Chamoun N, Sinai V. bispectral analysis of the encephalogram during induction of anesthesia may predict hemodynamic responses to laryngoscopy and intubation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1994; 90: 194-200.
77. Flaishon R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS. Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Bispectral index and the isolated forearm technique. *Anesthesiology* 1997; 86: 613-619.
78. Song D, Joshi GP, White PF. Titration of volatile anesthetic using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 842-848.
79. Laussen PC, Murphy JA, Zurakowski D, Sullivan LJ, McGowan Jr. FX, Demaso DR. Bispectral index monitoring in children undergoing mild hypothermic cardiopulmonary bypass. *Paediatr Anaesth* 2001; 11: 567-573.
80. Renna M, Venturi R. bispectral index and anaesthesia in the elderly.

- Minerva Anesthesiol 2000; 66: 398-402.
81. Monika N, et al. Ketamine causes a paradoxical increase in Bispectral index. *Anesthesiology* 1997; 87: A502.
82. Puri GD. Paradoxical changes in bispectral index during nitrous oxide administration. *Br J Anesth* 2001; 86: 141-142.
83. Menigaux C, Guignard B, Edam F et al, Esmolol prevents movement and attenuates the BIS response to orotracheal intubation *Br J Anaesth* 2002; 89: 857.
84. Mathew JP, Weathersax KJ, East CJ, et al. Bispectral analysis during cardiopulmonary bypass: the effect of hypothermia on the hypnotic state. *J Clin Anesth* 2001; 13: 301.
85. Glass PSA, Gan TJ, Howell S, et al. Drug interactions: Volatile anesthetics and opiates. *J Clin Anesth* 1997; 9: 18S
86. Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά. Eric R. Kandel, James H. Schwartz, Tomas M. Jessel. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.
87. Schacter, D. L. (1987). Implicit memory: History and current status. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 13, 501-518.
88. Kihlstrom, J. F. (1993). Implicit memory function during anesthesia, *Memory and awareness in anesthesia*. (pp. 10-30). Englewood Cliffs, NJ, USA: Prentice-Hall, Inc.
89. Kihlstrom, J. F., & Schacter, D. L. (1990). Anaesthesia, amnesia, and the cognitive unconscious. In B. Bonke & W. Fitch & K. Millar (Eds.), *Awareness and memory during anaesthesia* (pp. 21-44). Amsterdam: Swets & Zeitlinger.
90. Kihlstrom, J. F., Schacter, D. L., Cork, R. C., & Hurt, C. A. (1990). Implicit and explicit memory following surgical anesthesia. *Psychological Science*, 1(5), 303-306.
91. Cork, R. C., Kihlstrom, J. F., & Schacter, D. L. (1992). Absence of explicit or implicit memory in patients anesthetized with sufentanil/nitrous oxide. *Anesthesiology*, 76, 892-898.
92. Bonebakker, A. E., Jelcic, M., Passchier, J., & Bonke, B. (1996). Memory during general anesthesia: Practical and methodological aspects. *Consciousness & Cognition*, 5, 542-561.
93. Merikle, P. M., & Daneman, M. (1996). Memory for unconsciously perceived events: Evidence from anesthetized patients. *Consciousness & Cognition*, 5, 525-541
94. Ghoneim, M. M. (2001a). Awareness during anesthesia. In M. M. Ghoneim (Ed.), *Awareness during anesthesia* (pp. 1-22). Oxford: Butterworth-Heinemann
95. Merikle, P. M., & Daneman, M. (1996). Memory for unconsciously perceived events: Evidence from anesthetized patients. *Consciousness & Cognition*, 5, 525-541.

96. Lubke, G. H., Kerssens, C., Phaf, H., & Sebel, P. S. (1999). Dependence of explicit and implicit memory on hypnotic state in trauma patients. *Anesthesiology*, *90*, 670-680.
97. Kerssens, C., Ouchi, T., & Sebel, P. S. (2005). No evidence of memory function during anesthesia with propofol or isoflurane with close control of hypnotic state. *Anesthesiology*, *102*, 57-62.
98. Cork, R. C., Heaton, J. F., & Kihlstrom, J. F. (1996). Is there implicit memory after propofol sedation? *British Journal of Anaesthesia*, *76*, 492-498.
99. Polster, M. R. (1993). Drug-induced amnesia: Implications for cognitive neuropsychological investigations of memory. *Psychological Bulletin*, *114*, 477-493
100. Carr DB, Cousins MJ. Spinal route of analgesia: opioids and future options. In: Cousins MI, Bridenbaugh LD, eds. *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*. 3rd ed. New York, NY: Lippincott-Raven Press: 1998:915-983.
101. Crile G. Phylogenetic association in relation to certain medical problems. *Boston Med Surg J*. 1910;163:893-904.
102. Davis, MH. *Empathy: A Social Psychological Approach*. Westview Press, Madison; WI: 1996.
103. Batson CD. Self-other merging and the empathy altruism hypothesis: reply to Neuberg et al. *J Pers Soc Psychol*. 1997;73:517-522
104. Brothers L. A biological perspective on empathy. *Am J Psych*. 1989;146:10-19.
105. Field TM, Woodson R, Greenberg R, Cohen D. Discrimination and imitation of facial expressions by neonates. *Science*. 1982;218:179-181
106. Harris, PL. *The Work of the Imagination*. Blackwell; Oxford: 2000.
107. Ickes, W. *Empathic Accuracy*. The Guilford Press; New York: 1997.

108.Kugiumutzakis, G. Neonatal imitation in the intersubjective companion space. In: Braten S. , editor. *Intersubjective communication and emotion in early ontogeny*. Cambridge Univ. Press; Cambridge: 1998. pp. 63–88.

109.Meltzoff, AN. Foundations for developing a concept of self: the role of imitation in relating self to other and the value of social mirroring, social modeling, and self practice in infancy. In: Cicchetti D, Beeghly M. , editors. *The Self in Transition: Infancy to Childhood*. Chicago Univ. Press; Chicago: 1990. pp. 139–164.

110 Meltzoff, AN. Imitation as a mechanism of social cognition: origins of empathy, theory of mind, and the representation of action. In: Goswami U. , editor. *Blackwell Handbook of Childhood Cognitive Development*. Blackwell Publishers; Oxford: 2002. pp. 6–25.

111.Meltzoff AN, Moore MK. Imitation of facial and manual gestures by human neonates. *Science*. 1977;198:75–78.

112.Hobson RP. On sharing experiences. *Dev Psychopathol*. 1989;1:197–203.

113.Ploghaus A, Becerra L, Borras C, Borsook D. Neural circuitry underlying pain modulation: expectation, hypnosis, placebo. *TICS*. 2003;7:197–200.

114.Preston SD, de Waal FBM. Empathy: its ultimate and proximate bases.

Behav Brain Sci. 2002;25:1–72.

115.Price, DD. *Psychological Mechanisms of Pain and Analgesia*. IASP Press; Seattle, WA: 1999.

116.Rochat P, Striano T. Perceived self in infancy. *Infant Behav Dev*. 2000;23:513–530.

117 Mendell, L.M. (1984) Modifiability of spinal synapses. *Physiol. Rev*. 64, 260–324

118 Bliss, T.V. and Lomo, T. (1973) Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol*. 232, 331–356

- 119 Walters, E.T. (1994) Injury-related behavior and neuronal plasticity: an evolutionary perspective on sensitization, hyperalgesia, and analgesia. *Int. Rev. Neurobiol.* 36, 325–427
- 120 Antonov, I. et al. (1999) The contribution of facilitation of monosynaptic PSPs to dishabituation and sensitization of the Aplysia siphon withdrawal reflex. *J. Neurosci.* 19, 10438–10450
- 121 Eliav, E. et al. (2002) Large myelinated nerve fiber hypersensitivity in oral malignancy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 94, 45–50
- 122 Burstein, R. and Woolf, C.J. (1999) Central sensitization and headache. In *The Headaches* (Olesen, J. et al., eds), Lippincott-Raven
- 123 Woolf, C.J. and Mannion, R.J. (1999) Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 353, 1959–1964
- 124 Gracely, R.H. et al. (2002) Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 46, 1333–1343
125. Poo, M-M. (2001) Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 24–32
126. Malcangio, M. et al. (1997) Nerve growth factor- and neurotrophin-3-induced changes in nociceptive threshold and the release of substance P from the rat isolated spinal cord. *J. Neurosci.* 17, 8459–8467
127. Marty, S. (2000) Differences in the regulation of neuropeptide Y, somatostatin and parvalbumin levels in hippocampal interneurons by neuronal activity and BDNF. *Prog. Brain Res.* 128, 193–202



