

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

**Η ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΤΟΥ
ΕΝΔΟΓΕΝΟΥΣ ΟΠΙΟΕΙΔΟΥΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ
ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΕΙ Η ΗΛΕΚΤΡΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Σπουδάστρια:

Παππά Πολυξένη, Φυσικοθεραπεύτρια (ΑΜ 53)

Επιβλέπων καθηγητής:

Ευαγγέλου Άγγελος, Ομότιμος Καθηγητής Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Τριμελής Επιτροπή:

Δαμίγος Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής ψυχολογίας, πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων

Ευαγγέλου Άγγελος, Ομότιμος καθηγητής Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Καλφακάκου Βασιλική, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων

ΙΩΑΝΝΙΝΑ, 2007

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σε μια εποχή που η επιστήμη και η τεχνολογία έχουν σημειώσει τεράστια πρόοδο , ο άνθρωπος συνεχώς , ολοένα και περισσότερο θα έλεγε κανείς , παραπονείται και μιλάει για πόνο . Ο πόνος αυτός τις περισσότερες φορές είναι μακροχρόνιος και έχουμε φτάσει πλέον στο σημείο να μιλάμε για σύνδρομα χρόνιου πόνου και για την υιοθέτηση στάσεων και συμπεριφορών που διαμορφώνονται γύρω από το άτομο που θεωρεί τον εαυτό του ‘ασθενή’.

Βέβαια είμαστε πλέον σε θέση να γνωρίζουμε αρκετά γύρω από την ανθρώπινη ανατομία, την ανατομία του πόνου, την εξέλιξη του νευρικού συστήματος, και την αντίδραση του οργανισμού σε συγκεκριμένα ερεθίσματα. Με βάση δε τα παραπάνω η φαρμακολογία έχει σημειώσει μεγάλη πρόοδο και τα νέα σκευάσματα που κυκλοφορούν βελτιώνουν σημαντικά την κλινική κατάσταση του ασθενή και τις περισσότερες φορές αντιμετωπίζουν με ακρίβεια και αποτελεσματικότητα τα συμπτώματα του .

Δυστυχώς όμως οι απαιτήσεις και οι ρυθμοί της ζωής είναι τόσο έντονη που το άτομο εγκλωβίζεται σε έναν φαύλο κύκλο μόνιμου άγχους και στρες και έχει αποξενωθεί από το κοινωνικό του περιβάλλον. Για το λόγο αυτό κάνουμε πλέον λόγο και για την ψυχολογική διάσταση του πόνου, που είτε τον επιτείνει, είτε κάποτε και τον προκαλεί. Μιλάμε δηλαδή για ψυχοσωματικά συμπτώματα, τα οποία απαιτούν λεπτούς χειρισμούς .

Έτσι πλέον τείνει να διαμορφωθεί στον ιατρικό και παραϊατρικό κλάδο μια νέα τάση που επικεντρώνεται στον πόνο , και δεν τον αντιμετωπίζει πλέον σαν ένα απλό σύμπτωμα ή σαν ένα σημάδι δυσλειτουργίας του οργανισμού, αλλά σαν μια ασθένεια. Δίνεται μεγάλη βαρύτητα στην περιγραφή του πόνου από τον ίδιο τον ασθενή και μάλιστα έχουν θεσπιστεί και διάφορες κλίμακες μέτρησης για την πληρέστερη περιγραφή και την κατανόησή του. Ακόμη η θεώρηση αυτή έχει εντάξει την αντιμετώπιση του πόνου μέσα σε ένα ολιστικό πλαίσιο θεραπείας. Το πλαίσιο αυτό περιλαμβάνει την εξέταση του πόνου με βάση ένα βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο. Πλέον δεν αρκεί η αντιμετώπιση του από ένα θεράποντα ``αυθεντία `` αλλά από μια ομάδα θεραπείας , όπου ο κάθε ειδικός επιτελεί το ρόλο του και η ομάδα πρέπει να συνεργάζεται αρμονικά .

Μέσα στο πλαίσιο αυτό οι φυσικές μέθοδοι αντιμετώπισης του πόνου υιοθετούνται ολοένα και περισσότερο, μιας και είναι κατά το δυνατόν ανώδυνες , ο ασθενής μπορεί εύκολα να διδαχθεί κάποιες από αυτές , είναι απλές και το σημαντικότερο δεν έχουν τόσο μεγάλες παρενέργειες όπως τα φάρμακα .

Η εργασία λοιπόν αυτή πραγματεύεται μια από τις φυσικές αυτές μεθόδους, την ηλεκτροθεραπεία, στην αντιμετώπιση του πόνου μέσα από ένα ενδογενές σύστημα αναλγησίας (οπιοειδή – κανναβινοειδή). Περιγράφει την έννοια του πόνου , τις ανατομικές και νευροφυσιολογικές δομές που σχετίζονται με αυτόν , καθώς και τους παράγοντες που τον επηρεάζουν . Αναπτύσσει το ενδογενές σύστημα αναλγησίας που μας ενδιαφέρει και μελετάει το εάν και κατά πόσο αυτό επηρεάζεται από συγκεκριμένες μορφές ηλεκτροθεραπείας και με ποιο μηχανισμό , ώστε να παράγεται ικανοποιητική αναλγησία για τον ασθενή .

ΓΕΝΙΚΑ

1 Α) ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΜΥΝΑΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Ο πόνος είναι μια προσωπική υποκειμενική εμπειρία που ποικίλει δραματικά στα άτομα που δέχονται όμοια αλγογόνα ερεθίσματα . Ο πόνος ορίζεται σαν «μια δυσάρεστη αισθητήρια και συναισθηματική εμπειρία που συσχετίζεται με ενεργό ή ενδεχόμενη ιστική βλάβη ή περιγράφεται στα πλαίσια τέτοιας βλάβης» και τροποποιείται από γνωσιακούς , συναισθηματικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες . Ο χρόνιος πόνος επηρεάζει αρνητικά την φυσική και ψυχολογική κατάσταση καθώς και γενικότερα την ποιότητα ζωής των ασθενών ενώ συχνά δεν αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά

Χαρακτηριστικές ιδιότητες των ζωντανών συστημάτων είναι η ολοκληρωμένη επεξεργασία (intergration) των ερεθισμάτων (stimulus)-πληροφοριών που λαμβάνουν από το περιβάλλον εξωτερικό και εσωτερικό και η άμυνα (defense) που αναπτύσσουν απέναντι σε βλαπτικούς παράγοντες του περιβάλλοντος.

Ένα από τα πιο ενδιαφέροντα κλινικά χαρακτηριστικά του πόνου είναι το γεγονός ότι ασθενείς με παρόμοιες βλάβες αναφέρουν διαφορετικής βαρύτητας αίσθημα πόνου. Οι πρώτοι που προσπάθησαν να ερμηνεύσουν αυτές τις διαφορές στην αντίληψη-αίσθηση του πόνου ήταν οι Head και Holmes οι οποίοι το 1911 πρότειναν ότι κέντρο της αντίληψης του πόνου είναι ο θάλαμος και ότι ο νεοφλοιός είναι το κέντρο «διάκρισης» του πόνου το οποίο διαρκώς τροποποιεί τις απαντήσεις του θαλάμου σε βλαπτικά ερεθίσματα. Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή η τροποποίηση της αίσθησης του πόνου, είναι μια απαραίτητη διαδικασία η οποία υποβοηθά την διακριτική ικανότητα της ολοκληρωμένης αντίληψής του.

Αρκετά αργότερα το 1957 οι Hagbarth και Kerr, περιέγραψαν τον φυγόκεντρο έλεγχο της αισθητικής νευρομεταβίβασης, υποστηρίζοντας ότι υπερνωτιαίες περιοχές έχουν την δυνατότητα να ελέγχουν ανιούσες, αισθητικές κυρίως, οδούς. Ο Carpenter και συνεργάτες έδειξαν, το 1965 ότι γίνεται κατιών έλεγχος στην είσοδο αισθητικών ερεθισμάτων στις ανιούσες οδούς. Το ίδιο έτος οι Melzack και Wall διατύπωσαν την θεωρία «ελέγχου της πύλης του πόνου» και το 1967 ο Wall έδειξε ότι κύτταρα του πέταλου V του οπισθίου κέρατος του νωτιαίου

μυελού απεγκεφαλισμένων γαλών (γάτες) αντιδρούν εντονότερα σε επώδυνα ερεθίσματα όταν ο

νωτιαίος μυελός είναι σε ψύξη, γεγονός που υποδεικνύει ότι οι δομές του εγκεφαλικού στελέχους μπορεί να αναστέλλουν την λειτουργία κυττάρων διαβίβασης ερεθισμάτων πόνου στο νωτιαίο μυελό.

Μεταξύ το 1969 και 1974 δείχθηκε ότι ο ηλεκτρικός ερεθισμός εξειδικευμένων εγκεφαλικών περιοχών πειραματόζων αναστέλλει επιλεκτικά την αίσθηση του πόνου, ενώ αφήνει ανέπαφη την αίσθηση άλλων περιβαλλοντικών ερεθισμάτων, γεγονός που αργότερα (1982-1986) αποδείχθηκε ότι συμβαίνει και στον άνθρωπο. Τα παραπάνω ερευνητικά και κλινικά δεδομένα έδειξαν την ύπαρξη εξειδικευμένου συστήματος ελέγχου του πόνου.

Παράλληλα διαπιστώθηκε ότι η ενεργοποίηση των μεγάλων, υψηλής ταχύτητας αισθητικών ινών αφής των οπισθίων ριζών φαίνεται να αναστέλλει την μετάδοση σημάτων πόνου στα οπίσθια κέρατα, πιθανόν λόγω κυκλώματος πλάγιας αναστολής. Ένα τέτοιο κύκλωμα, παρόλο που δεν κατανοείται καλά, μπορεί να εξηγήσει την ανακούφιση πόνου με απλό τρίψιμο του δέρματος στην περιοχή του αλγογόνου ερεθίσματος.

Αργότερα, στη δεκαετία του '80 ανακαλύφθηκε πρώτα το ενδογενές οπιοειδές και μετά το ενδογενές κανναβινοειδές σύστημα ελέγχου του πόνου (αναλγησίας).

1B) ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΩΝ

Το κεντρικό νευρικό σύστημα (Κ.Ν.Σ.) είναι ο υπέρτατος «ολοκληρωτής» ο οποίος προσλαμβάνει, επεξεργάζεται και μεταβιβάζει νευρικά και χημικά μηνύματα –πληροφορίες με την συνεργασία 1011 νευρικών κυττάρων (νευρώνων) που επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω 1014 –1015 επαφών ή συνάψεων που σχηματίζουν μεταξύ τους.

Όλα τα ερεθίσματα –πληροφορίες- που καταλήγουν στο ΚΝΣ είναι ενεργειακής μορφής π.χ. μηχανική, ηλεκτρομαγνητική, θερμική ενέργεια και με αυτή την έννοια στην ουσία το ΚΝΣ διαχειρίζεται ενέργεια υπό διάφορες μορφές . Πράγματι η διαχείριση της πληροφορίας- ενέργειας που εκτελείται από το ΚΝΣ φαίνεται να υπακούει στο θερμοδυναμικό αξίωμα της εντροπίας που περιγράφεται από την εξίσωση : $S=K \log W$ (S=εντροπία - ο βαθμός αταξίας ενός συστήματος , K=σταθερά , W= οι πιθανοί τρόποι διάταξης των στοιχείων ενός συστήματος) .

Με βάση την παραπάνω εξίσωση όσο περισσότεροι είναι οι τρόποι που μπορούν να διαταχθούν τα στοιχεία ενός συστήματος , δηλαδή όσο μεγαλύτερο είναι το W, τόσο μεγαλύτερη είναι η εντροπία δηλαδή η αταξία του συστήματος. Όσο μεγαλύτερη όμως είναι η αταξία ενός συστήματος τόσο μικρότερη είναι η πληροφορία που παρέχεται για το τι συμβαίνει σε αυτό το σύστημα και συνεπώς το σύστημα χαρακτηρίζεται "χαοτικό,,. Ο τεράστιος αριθμός νευρώνων και συνάψεων που συγκροτούν το ΚΝΣ θα μπορούσε να παραπέμψει σε ένα τέτοιο σύστημα , σχεδόν χαοτικό , καθώς άλλωστε πολύ λίγα γνωρίζουμε για την λειτουργία του . Οι πληροφορίες που μπορούμε να αντλήσουμε για την λειτουργία του, σήμερα, θεωρούμε ότι δεν ξεπερνούν το 10% αυτού που πραγματικά συντελείται σε αυτή την εξαιρετικά πολύπλοκη δομή . Το νευρικό σύστημα ωστόσο , πάντα με τις ισχύουσες σήμερα γνώσεις μας για αυτό , προσλαμβάνει 109 bits/sec πληροφορίας από το περιβάλλον , επεξεργάζεται 10-102 bits /sec και αποστέλλει 107 bits /sec πληροφορίας , στο περιβάλλον .

Η πληροφορία με την μορφή των ερεθισμάτων που εισέρχεται στο ΚΝΣ είναι κυρίως αισθητική (sensory) ενώ η πληροφορία που εξέρχεται είναι κινητική (motoric).

Η αισθητική είσοδος πληροφοριών –ερεθισμάτων κωδικοποιείται στα διάφορα χαρακτηριστικά των ερεθισμάτων όπως :

1) ποιότητα του ερεθίσματος η οποία είναι ανάλογη προς την μορφή της ενέργειας που αποτελεί το ερέθισμα και ανιχνεύεται από τους αντίστοιχους αισθητικούς υποδοχείς ,π.χ. μηχανική ενέργεια : υποδοχείς αφής, πίεσης, δόνησης, ηλεκτρομαγνητική ενέργεια: φωτούποδοχείς όρασης, χημική ενέργεια: υποδοχείς γεύσης, όσφρησης, CO₂, O₂, H₂ κ.λ.π.

2) ένταση του ερεθίσματος ανάλογα προς τον αριθμό υποδοχέων που διεγείρονται και τη συχνότητα των ώσεων που παράγονται από τον υποδοχέα και

3) εντόπιση του ερεθίσματος ή διεύθυνση προέλευσης ανάλογα προς την τμηματική και συμμετρική κατανομή των υποδοχέων που διεγείρονται .

Η πληροφορία που εξέρχεται από το ΚΝΣ , σαν απάντηση ή απόκριση(response) στα αισθητικά ερεθίσματα , είναι κινητική και κατευθύνεται προς τους μύες , γραμμωτούς και λείους , καθώς και προς τους αδένες . Ο έλεγχος των αντιδράσεων που παράγει το ΚΝΣ ως απάντηση στα ερεθίσματα που επεξεργάζεται, γίνεται μέσω των βιολογικών ρυθμών, των αντανακλαστικών τόξων και των κυκλωμάτων ανάδρασης(Biofeedback) .

2)ΠΟΝΟΣ

Ο πόνος είναι μια πολυδιάστατη αισθητική εμπειρία , εσωτερικά δυσάρεστη που προκαλεί αίσθημα λύπης και δυσφορίας . Τα χαρακτηριστικά του πόνου δηλαδή, ένταση διάρκεια , εντόπιση, ποιότητα, ποικίλουν και παρά το ότι ο πόνος είναι ένα αισθητικό ερέθισμα , εν τούτοις , περιλαμβάνει συνειδησιακά ή/και συναισθηματικά στοιχεία .

Το άτομο που πονάει υποφέρει και αναπτύσσει αντανακλαστικά αποφυγής του επώδυνου αισθήματος και ταυτόχρονα υφίσταται μεταβολές της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος .

Παρά το ότι θεωρούμε τον πόνο σαν μια ομοιογενή αισθητική οντότητα , υπάρχουν διάφορα είδη πόνου όπως ο βλαβοαντιληπτικός (nociceptive) , ο φλεγμονώδης (inflammatory) , ο νευροπαθητικός (neuropathic) και ο λειτουργικός (functional) πόνος .

Οι νευροβιολογικοί μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για τα διάφορα είδη πόνου έχουν αρχίσει και γίνονται κατανοητοί και επιπλέον προσφέρουν τη δυνατότητα καλύτερης θεραπευτικής προσέγγισης , στοχευόμενης και εξατομικευμένης για κάθε ασθενή .

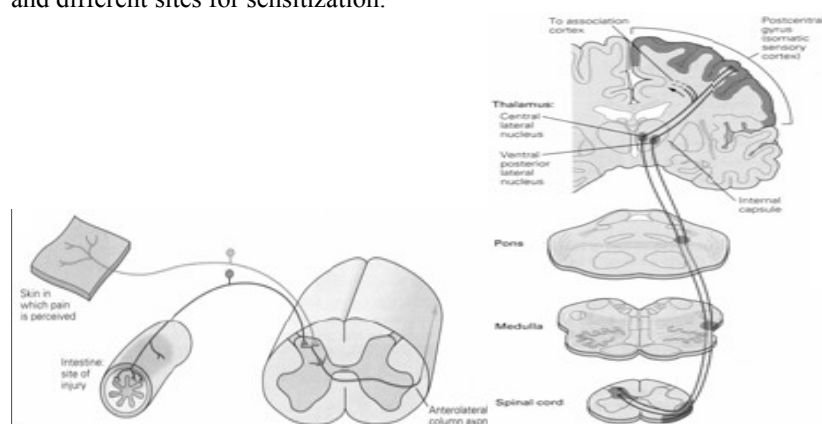
2Α) ΕΙΔΗ ΠΟΝΟΥ

Τα είδη πόνου μπορεί να ενταχθούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες:τον προσαρμοστικό (adaptive) και τον δυσπροσαρμοστικό (maladaptive) πόνο. Ο προσαρμοστικός πόνος συμβάλλει στην επιβίωση και προστατεύει τον οργανισμό από βλάβες ή προωθεί την επούλωση , αν έχει συμβεί βλάβη. Ο δυσπροσαρμοστικός πόνος είναι αντίθετα μια έκφραση παθολογικής λειτουργίας του ΝΣ και είναι αυτός ο ίδιος μίας μορφής ασθένεια.

Στον προσαρμοστικό πόνο αισθητική εμπειρία του οξέος πόνου που προκύπτει από βλαπτικά ερεθίσματα μεσολαβείται από το εξειδικευμένο αισθητικό

σύστημα αντίληψης της βλάβης (βλαβοαντίληψης) ή αλγοαντίληψης (nociception). Το σύστημα αυτό εκτείνεται από την περιφέρεια και μέσω του εγκεφαλικού στελέχους και του θαλάμου καταλήγει στον εγκεφαλικό φλοιό όπου γίνεται αντιληπτή η αίσθηση .

Different levels of pain processing and different sites for sensitization.



Για να προληφθούν οι βλάβες των ιστών έχουμε μάθει να συσχετίζουμε ορισμένες κατηγορίες ερεθισμάτων με κινδύνους που πρέπει να αποφευχθούν όσο γίνεται περισσότερο. Αυτή η συσχέτιση σχηματίζεται μέσω της σύνδεσης βλαπτικών ερεθισμάτων με ένα έντονο δυσάρεστο αίσθημα, τον πόνο. Η αίσθηση του πόνου πρέπει όμως να είναι αρκετά ισχυρή ώστε να προκαλέσει την άμεση προσοχή.

Αυτό το σύστημα αντίληψης της βλάβης είναι το κλειδί της πρώιμης προειδοποίησης, ένα σύστημα συναγερμού που αναγγέλλει την παρουσία ενός αρχικά βλαπτικού ερεθίσματος.

Ο βλαβοαντιληπτικός πόνος πρέπει να αντιμετωπίζεται μόνο σε ειδικές καταστάσεις όπως εγχειρητικές ή άλλες διαδικασίες που καταστρέφουν ιστούς όπως τα τραύματα . Είναι σημαντικό για το σύστημα να μην καταστεί ανάπηρο ή αναισθητο, γιατί η απώλεια της προστατευτικής λειτουργίας του πόνου, μπορεί να οδηγήσει σε αξιοσημείωτη καταστροφή π.χ αρθρώσεων, σε έλκη ή σε απώλεια άκρων των δακτύλων κ.α. Η συγγενής έλλειψη αντίληψης πόνου , λόγω μετάλλαξης του υποδοχέα του παράγοντα ανάπτυξης νεύρων (NGF) , οδηγεί στην

απώλεια των νεύρων με υψηλή αισθητική ουδό (βαλβίδα) και έχει ως αποτέλεσμα μειωμένο προσδόκιμο ζωής .

Αν συμβεί βλάβη των ιστών παρά το σύστημα βλαβοαντίληψης (π.χ από τραύμα , χειρουργική επέμβαση ή φλεγμονώδη νόσο) το σώμα από την προστατευτική δράση , περνά στην προώθηση της διαδικασίας της επούλωσης των προσβεβλημένων ιστών.

Ο φλεγμονώδης πόνος ικανοποιεί αυτόν τον στόχο. Σε αυτή την κατάσταση η ευαισθησία στον πόνο έχει αυξηθεί ώστε να περιορίζεται η επαφή ή η μετακίνηση του προσβεβλημένου τμήματος μέχρι να αποκατασταθεί η βλάβη . Ο φλεγμονώδης πόνος είναι προσαρμοστικός γι' αυτό δεν πρέπει να τον καταστέλλουμε ή να αποκλείουμε πλήρως το σύστημα προειδοποίησης του βλαβοαντιληπτικού πόνου, αλλά ούτε και να επιτρέπουμε να σχηματισθεί εξαιρετικά φλεγμονώδης ή κατεστραμμένος ιστός. Στόχος είναι να φυσιολογικοποιηθεί η αίσθηση του πόνου και όχι να καταργηθεί .

Ο δυσπροσαρμοστικός πόνος είναι αποσυνδεδεμένος από βλαπτικά ερεθίσματα ή επουλωμένο ιστό. Αυτός ο πόνος συμβαίνει όταν υπάρχει βλάβη στο νευρικό σύστημα (νευροπαθητικός πόνος) ή είναι αποτέλεσμα μη φυσιολογικής λειτουργίας του νευρικού συστήματος (λειτουργικός πόνος) . Ο δυσπροσαρμοστικός πόνος είναι η έκφραση μιας ανώμαλης αισθητικής διαδικασίας που είναι συνήθως επίμονη ή υποτροπιάζουσα. Στην ουσία στον δυσπροσαρμοστικό πόνο το σύστημα συναγερμού είναι συνεχώς «αναμμένο» ενώ δεν υπάρχει επείγουσα ανάγκη, ή συμβαίνουν επανειλημμένοι ψεύτικοι συναγερμοί. Οι θεραπευτικές δυνατότητες του πόνου αυτού είναι περιορισμένες, επειδή περιορισμένες είναι και οι γνώσεις μας.

Ο νευροπαθητικός πόνος μπορεί να είναι αποτέλεσμα βλαβών του περιφερικού νευρικού συστήματος , όπως π.χ συμβαίνει σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη , πολυνευροπάθεια , μεθερπητική νευραλγία , AIDS , ή οσφυϊκή νευροπάθεια , αλλά και του ΚΝΣ , όπως σε περιπτώσεις νωτιαίος βλάβης , πολλαπλής σκλήρυνσης , ή εγκεφαλικού επεισοδίου.

Ο λειτουργικός πόνος είναι μια αναδυόμενη έννοια και στον πόνο αυτό δεν ανιχνεύεται ούτε νευρολογικό έλλειμμα ούτε περιφερική ανωμαλία. Ο πόνος οφείλεται σε ανώμαλη ανταπόκριση ή σε ανώμαλη λειτουργία του νευρικού συστήματος στο οποίο η αυξημένη ευαισθησία του αισθητικού οργάνου ενισχύει τα συμπτώματα, π.χ ινομυαλγία, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, μερικές μορφές μη καρδιακού θωρακικού πόνου και κεφαλαλγία τάσης.

2B) ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ

Ο βλαβοαντιληπτικός μηχανισμός περιέχει τις έννοιες :

Μεταγωγή (transduction) : είναι η μετατροπή του βλαπτικού (θερμικού, μηχανικού ή χημικού) ερεθίσματος σε ηλεκτρική δραστηριότητα στις περιφερικές απολήξεις των αισθητικών ινών του πόνου. Η διαδικασία αυτή μεσολαβεί από ειδικούς ιοντικούς διαύλους (κανάλια)-υποδοχείς που εκφράζονται μόνο στους βλαβούποδοχείς .

Αγωγή (conduction) : είναι η μετάβαση των δυναμικών δράσης (ενέργειας) από τις περιφερικές απολήξεις κατά μήκος των νευραξόνων προς την κεντρική κατάληξη των βλαβούποδοχέων στο ΚΝΣ.

Μετάδοση (transmission) : είναι η συνοπτική μεταφορά και τροποποίηση της νευρικής ώσης από τον ένα στον άλλο νευρώνα.

Οι βλαβούποδοχείς είναι αμύελες ή εμμύελες νευρικές ίνες Αδ. Πολλοί από αυτούς μετάνουν σήματα σε απάντηση βλαπτικών θερμικών (>42o C) και ψυχρών (<10o C) ερεθισμάτων και άμεσων χημικών ερεθισμάτων όπως η καψαϊκίνη . Συμμετέχουν μη ειδικά κανάλια Na⁺ ή K⁺ που ελέγχονται από την θερμοκρασία , χημικούς συνδέσμους και μηχανικές δυνάμεις.

Οι αισθητικοί νευρώνες της βλαβοαντίληψης περιλαμβάνουν δύο τασεοελεγχόμενα κανάλια (διαύλους) νατρίου μοναδικά στους υποδοχείς της βλάβης, τα Na 1.8 κα Na 1.9. Αν ήταν δυνατόν να αποκλεισθούν εκλεκτικά μόνο οι διάυλοι αυτοί , τότε θα μπορούσαν ειδικά τοπικά αναισθητικά να αποκλείουν μόνο τον πόνο αφήνοντας ανέπαφες τις άλλες αισθητικές , κινητικές ή αυτόνομες νευρικές δραστηριότητες. Οι κεντρικές απολήξεις των βλαβούποδοχέων περιέχουν προσυναπτικούς υποδοχείς που μεταβάλουν τα ερεθίσματα άλγους γιατί αποτελούν θέσεις δράσης των οπιοειδών και κανναβινοειδών , του γ- αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) και της γκαμπαμπεντίνης που δρα στην α2δ υπομομονάδα των διαύλων ασβεστίου και μειώνει την απελευθέρωση του διαβιβαστή. Μετασυναπτική αναστολή συμβαίνει με ανασταλτικά υπερπολωτικά δυναμικά που προκαλούνται στους νευρώνες των οπισθίων κεράτων του ΝΜ με άνοιγμα των διαύλων K ή χλωρίου σε απάντηση στη δράση οπιοειδών ή GABA. Τα οπιοειδή είναι τα πλέον

αποτελεσματικά γιατί δρουν συγχρόνως σε προσυναπτικές και μετασυναπτικές περιοχές και σε πολλά σημεία του Νευρικού Συστήματος .

Ουσίες που προκαλούν υψηλής συχνότητας δυναμικά είναι τα αλγογόνα ουσία P, ο νευροδιαμορφωτής εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας (BDNF) και το γλουταμικό οξύ . Οι πρώτες ουσίες παράγουν βραδέα συναπτικά δυναμικά και συνεργούν με τα ταχέα δυναμικά που παράγει το γλουταμικό οξύ όταν συνδεθεί με τους υποδοχείς του N- μεθυλ-D.-ασπαρτικού οξέος (NMDA) .

2Γ) ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ

Βλάβη ή φλεγμονή των περιφερικών ιστών προκαλεί απελευθέρωση ενδοκυττάρων ουσιών όπως ATP και ιόντων K⁺, μείωση του pH και κυτοκίνες , χυμοκίνες και παράγοντες αύξησης που παράγονται από τα κύτταρα της φλεγμονής στην περιοχή της βλάβης . Άλλες από τις ουσίες αυτές δρουν κατευθείαν στις νευρικές απολήξεις του πόνου, τις ενεργοποιούν και παράγουν άλγος (nociceptor activators) και άλλες ευαισθητοποιούν τις απολήξεις ώστε να γίνονται υπερευαίσθητες (nociceptor sensitizers) στα ακολουθούντα ερεθίσματα.

Έτσι π.χ η ATP δρα άμεσα σε υποδοχείς P2χ3, ενώ τα πρωτόνια (H⁺) δρουν αργότερα στα κανάλια βανυλοειδών (V1). Η PE₂ , ο NGF μεταβάλλουν την ευαισθησία της νευρικής απόληξης μέσω των G-πρωτεϊνών και ΤΚΑ υποδοχέων.

Η βραδυκινίνη που παράγεται από τα κινινογόνα μετά τη διάσπασή τους από την καλικρεΐνη ευαισθητοποιεί τους B2 υποδοχείς . Οι ευαισθητοποιητικές ουσίες μειώνουν την ουδό διέγερσης του πόνου στις νευρικές απολήξεις και αυξάνουν την απόκριση . Το ασβέστιο ενεργοποιεί την φωσφορυλίωση πρωτεϊνών από την PKA και PKC με αποτέλεσμα να αλλάζει η αντίδραση της απόληξης στο αλγογόνο ερέθισμα .

Ο υποδοχέας θερμότητας έχει π.χ ουδό ενεργοποίησης τους 42°C, θερμοκρασία που αρχίζουμε να αισθανόμαστε πόνο. Μετά την φωσφορυλίωση η ουδός διέγερσής του μειώνεται και φθάνει κοντά στην θερμοκρασία του σώματος. Σ' αυτό ακριβώς οφείλεται ο καυτός πόνος που νοιώθουν τα άτομα που έχουν υποστεί ηλιακό έγκαυμα και επιχειρούν να πλυθούν με ζεστό νερό.

Μετά από μια περιφερική αξονική βλάβη οι υποδοχείς μ των οπιούχων μειώνονται και οι α2δ της γκαμπαπεντίνης αυξάνονται . Επίσης μεταβολές των

διαύλων K⁺ και Na⁺ οδηγούν σε έκτοπες ώσεις χωρίς περιφερικό ερέθισμα ή οδηγούν σε νευροπαθητικό πόνο.

Η κεντρική ευαισθητοποίηση ενισχύει και διευκολύνει την συναπτική μεταφορά στην νευρική απόληξη του βλαβοϋποδοχέα στους νευρώνες των οπισθίων κεράτων του ΝΜ. Γενικά ο μηχανισμός της κεντρικής ευαισθητοποίησης μοιάζει με αυτόν της περιφερικής.

Νευρώνες που απελευθερώνουν γλυκίνη και GABA προκαλούν αναστολή του πόνου στον νωτιαίο μυελό , προσυναπτικά ή μετασυναπτικά , όπως και κατιούσες ανακλαστικές ώσεις από το στέλεχος με διαβιβαστές την νορεπινεφρίνη και την σεροτονίνη, αναστέλλουν τον πόνο. Φαρμακολογικός αποκλεισμός ή παθολογική απώλεια της αναστολής προκαλεί πόνο και υπερευαισθησία λόγω θανάτου των GABAεργικών κυρίως νευρώνων, μέσω απόπτωσης.

2Δ) ΑΙΣΘΗΣΗ ΠΟΝΟΥ: ΤΑΧΥΣ ΚΑΙ ΒΡΑΔΥΣ ΠΟΝΟΣ

Ο ταχύς πόνος γίνεται αντιληπτός 0,1 δευτερόλεπτο μετά τον ερεθισμό, ενώ ο βραδύς πόνος αρχίζει 1 δευτερόλεπτο ή και παραπάνω μετά το αλγογόνο ερέθισμα. Ο βραδύς πόνος σχετίζεται συνήθως με ιστική βλάβη και αναφέρεται επίσης ως καυστικός ή χρόνιος πόνος.

Όλοι οι υποδοχείς πόνου είναι ελεύθερες νευρικές απολήξεις . Ανευρίσκονται σε μεγάλο αριθμό και πυκνότητα στο δέρμα, το περίοστεο, τα αρτηριακά τοιχώματα , τις αρθρικές επιφάνειες , την σκληρή μήνιγγα και την προς τα οστά επιφάνειά της .Οι υποδοχείς πόνου ενεργοποιούνται από μηχανικά, θερμικά και χημικά ερεθίσματα .

Τα μηχανικά και θερμικά ερεθίσματα τείνουν να εκλύουν ταχύ πόνο. Τα χημικά ερεθίσματα τείνουν να παράγουν βραδύ πόνο, αν και όχι πάντα . Στους πιο κοινούς χημικούς παράγοντες που διεγείρουν την αίσθηση πόνου συμπεριλαμβάνονται: η βραδυκινίνη , η σεροτονίνη , η ισταμίνη , ιόντα καλίου ,

οξέα , η ακετυλοχολίνη και πρωτεολυτικά ένζυμα . Οι συγκεντρώσεις αυτών των ουσιών στους ιστούς φαίνεται να σχετίζονται άμεσα με τον βαθμό ιστικής βλάβης και κατά συνέπεια, με το αντιλαμβανόμενο επίπεδο πόνου . Επιπλέον, οι προσταγλανδίνες και η

ουσία P αυξάνουν την ευαισθησία των υποδοχέων πόνου αλλά δεν τους διεγείρουν άμεσα .

Οι υποδοχείς πόνου προσαρμόζονται πολύ αργά ή και καθόλου . Σε ορισμένες περιπτώσεις , ο βαθμός ενεργοποίησης των υποδοχέων αυτών καθίσταται προοδευτικά μεγαλύτερος , ενόσω διαρκούν τα ερεθίσματα πόνου. Το φαινόμενο αυτό καλείται υπεραλγησία .

2 E) ΔΥΟ ΔΙΑΚΕΚΡΙΜΕΝΕΣ ΟΔΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ

Τα σήματα του ταχέως πόνου εκλύονται με μηχανικά και θερμικά ερεθίσματα και μεταδίδονται με ίνες τύπου Αδ των περιφερικών νεύρων, με ταχύτητες 6-30 m/sec. Αντίθετα, τα σήματα του βραδέως, χρόνιου πόνου μεταδίδονται μέσω ιών τύπου C με ταχύτητες της τάξης 0,5-2 m/sec. Καθώς οι ίνες αυτών των δύο τύπων μπαίνουν στην σπονδυλική στήλη, διαχωρίζονται, έτσι ώστε οι ίνες του τύπου Αδ διεγείρουν νευρώνες της ζώνης I του οπισθίου κέρατος, ενώ οι ίνες C σχηματίζουν συνάψεις με νευρώνες της πηκτωματώδους ουσίας. Οι τελευταίοι προβάλλονται στη συνέχεια βαθύτερα στη φαιά ουσία και ενεργοποιούν νευρώνες κυρίως της ζώνης V, αλλά και των VI και VII. Οι νευρώνες, που δέχονται ερεθίσματα από ίνες Αδ, αποτελούν την αρχή της νεονωτιαιοθαλαμικής οδού, ενώ αυτές που σχετίζονται με ίνες C σχηματίζουν την παλαιονωτιαιοθαλαμική οδό.

Η νεονωτιαιοθαλαμική οδός χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό του πόνου. Οι άξονες των νευρώνων της ζώνης I, που αποτελούν την νεονωτιαιοθαλαμική οδό, τέμνουν την μέση γραμμή κοντά στο σημείο απόφυσής τους και ανέρχονται την σπονδυλική στήλη σαν μέρος του προσθιοπλάγιου συστήματος . Ορισμένες από τις ίνες αυτές καταλήγουν στον δικτυωτό σχηματισμό του εγκεφαλικού στελέχους, οι

περισσότερες, όμως, προβάλλονται τελικά στον οπίσθιο έξω κοιλιακό πυρήνα (VPL) του θαλάμου. Από εδώ, οι θαλαμικοί νευρώνες προβάλλονται στον πρωτεύ-

οντα αισθητικό φλοιό (SI). Το σύστημα αυτό χρησιμεύει, κατά πρώτο λόγο, για την χωρική εντόπιση ερεθισμάτων πόνο.

Η δραστηριότητα του παλαιονωτιαιοθαλαμικού συστήματος μπορεί να εκκλύει την δυσάρεστη αίσθηση πόνου. Η παλαιονωτιαιοθαλαμική οδός είναι φυλογενετικά παλαιότερη από τις δύο οδούς πόνου. Οι άξονες των κυττάρων της ζώνης V, όπως και αυτοί της ζώνης I, χιάζονται άμεσα στον τόπο προέλευσής τους και ανέρχονται ως μέρος του προσθιοπλάγιου συστήματος. Οι άξονες της ζώνης V τερματίζονται σχεδόν αποκλειστικά στο εγκεφαλικό στελέχος, παρά στον θάλαμο, όπου οι ίνες αυτές διεγείρουν τον δικτυωτό σχηματισμό, τα πρόσθια διδύμια και την κεντρική φαιά ουσία. Ένα σύνολο ανερχόμενων ιών, κυρίως από τον δικτυωτό σχηματισμό, προσανατολίζεται πρόσθια προς τους ενδοπεταλιακούς πυρήνες και οπίσθιους πυρήνες του θαλάμου, καθώς και προς ορισμένα μέρη του υποθαλάμου. Τα μεταδιδόμενα με αυτή την οδό σήματα πόνου εντοπίζονται τυπικά μόνο σε εκτεταμένα μέρη του σώματος. Για παράδειγμα, εάν τα σήματα προέρχονται από το χέρι, αυτά γίνονται αντιληπτά σαν να εντοπίζονται 'κάπου' στο άνω άκρο.

Ο ρόλος του Σωματοαισθητικού φλοιού, περιοχή I (SI) στην αντίληψη του πόνου δεν είναι πλήρως γνωστός. Μια ολοκληρωτική αφαίρεση του SI φλοιού δεν εκμηδενίζει την αίσθηση του πόνου. Οι τέτοιου είδους βλάβες, όμως, συνδέονται με την ικανότητα ερμηνείας της ποιότητας του πόνου και του ακριβούς του εντοπισμού.

Το γεγονός ότι οι δικτυωτές περιοχές του εγκεφαλικού στελέχους και οι ενδοπεταλιακοί πυρήνες του θαλάμου, που δέχονται ώσεις από την παλαιονωτιαιοθαλαμική οδό, αποτελούν μέρος του συστήματος ενεργοποίησης του στελέχους, μπορεί να εξηγήσει, γιατί τα άτομα με σύνδρομο χρόνιου πόπου δυσκολεύονται να κοιμηθούν.

2 ΣΤ) ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗΝ ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ

Σύγχρονα ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η αίσθηση(αντίληψη) του πόνου διαμορφώνεται από πολλούς γενετικούς παράγοντες . Διάφορα γονίδια που υπερεκφράζουν ή υποεκφράζουν μια σειρά από αυξητικούς παράγοντες ή ρυθμιστικές πρωτεΐνες φαίνεται ότι μπορεί να διαμορφώνουν την αίσθηση του πόνου .

Πειραματικά και μερικά κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι ο αυξητικός παράγοντας των νεύρων (NGF) όταν υπερεκφράζεται μπορεί να προκαλέσει υπεραλγησία , ενώ όταν υποεκφράζεται προκαλεί αναλγησία . Ο NGF είναι μέλος μια ομάδας νευροπεπτιδίων γνωστών ως νευροτροφίνες, οι οποίες συντελούν στην επιβίωση και την ανάπτυξη των νευρώνων . Ο NGF λειτουργεί στους νευρώνες μέσω δύο υποδοχέων, του υποδοχέα της κινάσης της τυροσίνης (YKT) ο οποίος όταν ενεργοποιείται προάγει κυτταροπροστασία και του υποδοχέα p75, ο οποίος όταν ενεργοποιείται οδηγεί τους νευρώνες σε απόπτωση . Ο NGF μέσω του του υποδοχέα της κινάσης της τυροσίνης (YKT) , ενεργοποιεί την φωσφολιπάση C των νευρικών κυττάρων παράγοντας τριφωσφορική ινοσιτόλη η οποία είναι ιονοφόρο του ασβεστίου και ευαισθητοποιεί τους νευρώνες στα αλγογόνα ερεθίσματα . Παράλληλα η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C , που προκαλείται από την τριφωσφορική ινοσιτόλη , ευαισθητοποιεί τους νευρώνες στην επίδραση αλγογόνων ουσιών όπως η ουσία P , η νευροκίνη -A και το πεπτίδιο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (Calcitonin Gene Related Peptide-CGRP) .

Πειράματα σε ποντικούς με έλλειψη των υποδοχέων NGF , έδειξαν μειωμένη ευαισθησία μέχρι αναλγησία των ζώων σε αλγογόνα θερμικά , χημικά ή μηχανικά ερεθίσματα . Η μειωμένη έκφραση των υποδοχέων του NGF , επιτρέπει μια ερμηνεία της κληρονομικής (οικογενούς) αισθητικής νευροπάθειας τύπου IV που χαρακτηρίζεται από συγγενή έλλειψη ευαισθησίας στον πόνο και ανιδρωσία . Σε

μερικούς ενήλικες διαπιστώθηκε ότι, μετά από αλγογόνα ερεθίσματα, ο NGF αυτορυθμίζεται και έτσι εμπλέκεται στην υπεραλγησία που συνοδεύει διάφορες ιστικές βλάβες όπως π.χ η φλεγμονή .

Πολλές κυταροκίνες τροποποιούν επίσης την βλαβοαντίληψη . Πειραματόζωα με έλλειψη του υποδοχέα της ιντερφερόνης- γ ή της ιντερλευκίνης -6 αναπτύσσουν υπεραλγησία , ενώ αυτά με έλλειψη του υποδοχέα B2 της βραδυκινίνης , υποαλγησία .

Τα αλγογόνα ερεθίσματα που φθάνουν στον νωτιαίο μυελό μεταβάλλουν πολύ γρήγορα ορισμένα πυρηνικά , άμεσα πρωτογονίδια. Αυτά τα άμεσα ογκογονίδια , λειτουργούν ως διαμεσολαβητές (τρίτοι αγγελιοφόροι), μεταξύ των μεταβολών που επιφέρουν τα αλγογόνα στην κυτταρική μεμβράνη και την επαγωγή γονιδίων-στόχων που εμπλέκονται στην βραχυχρόνια ή μακροχρόνια απάντηση στον πόνο.. Τέτοια γονίδια στόχοι είναι και αυτά της προδυνορφίνης και της προεγκεφαλίνης (παράγουν τα πρόδρομα μόρια ενδογενών οπιοειδών). Πρόσφατα (2002) μελετήθηκε μια ασβεστιοεξααρτώμενη πυρηνική πρωτεΐνη, η DREAM(Downstream Regulatory Element Antagonistic Modulator) . Η DREAM συνδέεται με το γονίδιο της προδυνορφίνης και αναστέλλει της δράσης της πολυμεράσης RNA, ακυρώνοντας την μεταγραφή του. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη παραγωγή δυνορφίνης. Πειραματόζωα με μετάλλαξη της πρωτεΐνης DREAM , εμφανίζουν επίμονη και παρατεταμένη αναλγησία.

Μια άλλη πυρηνική πρωτεΐνη η CREB(cAMP Responsive Element Binding Protein), φαίνεται ότι παίζει ρυθμιστικό ρόλο στους νευρώνες της βλαβοαντίληψης. Η CREB διαμορφώνει την μεταγραφή γονιδίων που περιέχουν το στοιχείο ανταπόκρισης του κυκλικού AMP (cAMP Response Element –CRE) , όπως συμβαίνει με τα γονίδια που συνδέονται με τον πόνο. Η φωσφορυλίωση (ενεργοποίηση) της πρωτεΐνης αυτής προκαλεί υπεραλγησία για μακρό χρονικό διάστημα μετά τη βλάβη.

Τέλος , οι πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από τα ογκογονίδια c-fos και c-jun μπορεί να συνεργασθούν με την DREAM και την CREB για την ρύθμιση της

γονιδιακής μεταγραφής στους αλγοαισθητικούς νευρώνες . Με τη συνεργασία των παραπάνω επιτυγχάνεται η παρατεταμένη διατήρηση των νευρωνικών μεταβολών που προκαλούνται από τη δράση των αλγογόνων στους μεμβρανικούς υποδοχείς και έτσι τροποποιείται και διαμορφώνεται η αλγοαισθησία (βαλβοαντίληψη) .

2Ζ) ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΑ ΣΥΓΚΙΝΗΣΙΑΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ

Εκτός από την κλασσική νωτιαιοθαλαμοφλοιϊκή προβολή του πόνου , φαίνεται ότι και μία άλλη οδός προβάλλει από τα οπίσθια κέρατα της νωτιαίας χορδής στον ραχιαίο -οπίσθιο προμήκη (κάτω δικτυωτός ραχιαίος πυρήνας) και από εκεί στον μέσο κοιλιακό πυρήνα του θαλάμου και τέλος στους πλαγιοραχιαίους μετωπιαίους λοβούς . Άλλη ανιούσα οδός προβάλλει από τον νωτιαίο μυελό στον παραβραγχιακό πυρήνα , στον υποθάλαμο και μετά στην αμυγδαλή . Άλλη μία οδός περιλαμβάνει προβολές του παραβραγχιακού πυρήνα στον κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής και στην βάση του πρόσθιου εγκεφάλου . Όλες αυτές οι οδοί πιθανά συμβάλλουν στις συγκινησιακές πλευρές του πόνου και σε αντιδράσεις μεταξύ πόνου και γνωστικών διαδικασιών .

Πρόσφατα έχουν γίνει γνωστές εκτός από τις ανιούσες οδούς και κατιούσες που εμπλέκουν εγκεφαλικές δομές υψηλής τάξης στις μεταβολές της βλαβοαντιληπτικής δραστηριότητας . Φαίνεται ότι στην περί τον αγωγό φαιά ουσία (PAG-periaqueductal gray) φθάνουν ώσεις από την σωματοαισθητική περιοχή , τον φλοιό της νήσου του Reil ,και τον μέσο προμετωπιαίο φλοιό , καθώς και από τον πρόσθιο υπερμεσολόβιο φλοιό (ACC-anterior cingulate cortex) .

Η κατανομή της αντιπροσώπευσης του πόνου που διερευνήθηκε με μεταβολές της έντασης ή της διάρκειας των αλγογόνων ερεθισμάτων , έδειξε ότι ο ετερόπλευρος φλοιός S1 και S2 η νήσος Reil και ο ACC , εμφανίζουν θετική συσχέτιση με την ένταση του πόνου . Επιπλέον η τροποποίηση της αντίληψης του πόνου με εφαρμογή ύπνωσης ή προσοχής επιβεβαίωσε το παραπάνω εύρημα και μάλιστα έδειξε ότι η δυσφορία που προκαλεί ο πόνος συσχετίζεται με τον ACC ,

ενώ η ένταση του πόνου με τον S1 φλοιό , δηλ ο S1 φλοιός συνδέεται με τα αισθητικά στοιχεία του πόνου ενώ ο ACC με τα συναισθηματικά.

Μελέτες που έγιναν με την χορήγηση φεντανύλης (αγωνιστή του μ-υποδοχέα των οπιούχων),αναφέρουν ότι είχε ηδονιστική δράση , μείωσε την ένταση του πόνου, την δυσφορία και περιόρισε την αύξηση της καρδιακής συχνότητας που προκαλεί η βύθιση του χεριού στο κρύο νερό . Σ' αυτήν την μελέτη η φεντανύλη αύξησε την τοπική εγκεφαλική ροή του αίματος (rCBF-regional cerebral blood flow) στον ACC σε συνθήκες χωρίς πόνο . Φαίνεται ακόμη ότι ο πόνος ενεργοποιεί το οπιοειδές σύστημα στον ACC, αμφίπλευρα στους πρόσθιους φλοιούς

και ετερόπλευρα στον θάλαμο και ομόπλευρα στην αμυγδαλή . Η ραχιαία-οπίσθια περιοχή του ACC φαίνεται πιο ειδικά να συνδέεται με τον κινητικό έλεγχο κατά την διάρκεια του πόνου, ενώ η ενεργοποίηση των προσθίων και κοιλιακών περιοχών αντανακλούν την επίδραση της εγρήγορσης των επώδυνων ερεθισμάτων. Φαίνεται πιθανό ότι η ενεργοποίηση του ACC κατά την διάρκεια του πόνου αντιπροσωπεύει τον ρόλο του ACC στον έλεγχο συμπεριφορικών και συγκινησιακών ανταποκρίσεων στον πόνο και την ρύθμιση γνωσιακών διαδικασιών αντιμετώπισης του πόνου.

Μερικές φορές η συναισθηματική παράμετρος του πόνου ξεπερνά την άμεση δυσφορία και περνά στην συγκίνηση της αναμονής του πόνου που πρόκειται να έλθει, γεγονός που καταγράφεται με την ενεργοποίηση του πρόσθιου υπερμεσολόβιου φλοιού (ACC) και της βρεγματικής καλύπτρας/ οπίσθιας νήσου στην περιοχή S2.

Πρόσφατα οι Damasio et al κατέγραψαν με PET εγκεφαλικές περιοχές την στιγμή που τα άτομα έδειχναν ότι βίωναν συγκινησιακά αισθήματα προσκληθέντα από ανάκληση συγκινητικών προσωπικών εμπειριών . Οι καταγραφές έδειξαν μεταβολές της τοπικής αιματικής ροής στον ACC στην νήσο του Reil και την βρεγματική καλύπτρα στον S2 φλοιό . Οι περιοχές αυτές σχετίζονται επίσης με καταστάσεις που συνδέονται με συμπεριφορές κινήτρων όπως η δίψα. Φαίνεται από τις απεικονιστικές μελέτες του πόνου ότι τα δίκτυα αμοιβής και πόνου συνδέονται .

Βρέθηκε επίσης ότι άτομα με χρόνια πόνο στην κατώτερη μοίρα της ράχης εμφανίζουν μείωση του N-ακετυλο-ασπαρτικού στον ραχιαίο-πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό ενώ τα άτομα με άγχος εμφανίζουν αντίστοιχα μείωση στον κογχομετωπιαίο φλοιό .

Φαίνεται ότι ο ACC αποτελεί κεντρικό σημείο ελέγχου των μηχανισμών αυτορρύθμισης της έντασης του πόνου και της δυσφορίας που προκαλεί και ίσως αποτελεί τον στόχο στρατηγικών αντιμετώπισης του πόνου, όπως η γνωσιακή θεώρηση, η ύπνωση και η χαλάρωση.

Τελικά φαίνεται ότι ο πόνος αποτελεί, κατά κύριο λόγο, έναν προστατευτικό μηχανισμό του σώματος, καθώς δεν συνιστά καθαρή αίσθηση, αλλά μάλλον την ανταπόκριση του νευρικού συστήματος προς ιστική βλάβη.

3) ΕΝΔΟΓΕΝΕΙΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ

3Α) ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΠΟΝΟΥ

Στο κεντρικό νευρικό σύστημα υπάρχει ένας ενός μηχανισμός αναστολής πόνου (αναλγησίας). Το σύστημα αναλγησίας εκκινεί από τον φλοιό και εν συνεχεία απαρτίζεται από τρία κύρια τμήματα. Την φαιά ουσία γύρω από τον υδραγωγό του Sylvius στο μεσεγκέφαλο και την πρόσθια (άνω) γέφυρα, τον μεγάλο πυρήνα της ραφής και από κει με τις πλαγιοπίσθιες δέσμες του νωτιαίου μυελού καταλήγει στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού. Ειδικότερα :

→ Η κεντρική φαιά ουσία του μεσεγκεφάλου και η πρόσθια γέφυρα δέχονται προσαγωγές ώσεις από τις ανιούσες οδούς πόνου, παράλληλα με κατιούσες προβολές από τον υποθάλαμο και άλλα ανώτερα τμήματα του εγκεφάλου.

→ Ο μεγάλος πυρήνας ραφής (σεροτονίνη) και ο γιγαντοκυτταρικός πυρήνας (επινεφρίνη) δέχονται προσαγωγές ώσεις από την κεντρική φαιά ουσία και προβάλλονται στους νευρώνες του οπισθίου κέρατος του νωτιαίου μυελού.

→ Στο οπίσθιο κέρατος του Ν.Μ, οι διάμεσοι εγκεφαλινεργικοί νευρώνες δέχονται σήματα από τους κατιόντες σεροτονινεργικούς άξονες της ραφής και σχηματίζουν συνάψεις άμεσα με εισερχόμενες ίνες πόνου. Η επίδραση της προσυναπτικής εκπόλωσης (προσυναπτικής αναστολής), που ασκείται μέσω αυτών των συνάψεων, συνίσταται στην διακοπή της μετάδοσης των σημάτων

πόνου από τις πρωτεύουσες εισερχόμενες αισθητικές ίνες. Το φαινόμενο αυτό διαμεσολαβείτε,, από τον αποκλεισμό των διαύλων ασβεστίου στην μεμβράνη της απόληξης της αισθητικής ίνας. Άλλες σεροτονινεργικές νευρικές ίνες εξασκούν πιο κοινή μετασυναπτική αναστολή πάνω στους νευρώνες των οπισθίων κέρατων που επεξεργάζονται τα σήματα πόνου. Ο μηχανισμός των κατιόντων επινεφρινεργικών αξόνων του εγκεφαλικού δικτυωτού σχηματισμού είναι λιγότερο γνωστός, αλλά η ενεργοποίηση αυτού του συστήματος επίσης οδηγεί στην διακοπή της μετάδοσης πόνου στο επίπεδο του οπισθίου κέρατος.

3B) ΕΝΔΟΓΕΝΗ ΟΠΙΟΕΙΔΗ

Το όπιο είναι ένας γαλακτώδης χυμός ο οποίος παράγεται από τον ανώριμο καρπό της παπαρούνας του είδους *Papaver. Somniferum* (Μήκων η Υπνοφόρος). Η ονομασία του όπιο προέρχεται από την αρχαιοελληνική λέξη οπός (χυμός) . Από το όπιο προέρχονται όλα τα εξωγενή (φυσικά και συνθετικά) οπιούχα. Η πρώτη αναφορά στις ιδιότητες του οπύου αυτού έγινε από τον Θεόφραστο (300 π.Χ), ο οποίος τον ονόμασε μηκώνιο . Υπάρχουν ιστορικά δεδομένα ότι οι αρχαίοι Έλληνες και οι Ρωμαίοι γνώριζαν πολλές από τις ιδιότητες του οπίου και το χρησιμοποιούσαν , μεταξύ των άλλων ως αναλγητικό και κατά της δυσεντερίας (αντιδιαρροϊκό). Ο Παράκελσος εισήγαγε πρώτος το βάμμα του οπίου (λάβδανο) για σχεδόν όλα τα είδη ιατρικών προβλημάτων και αργότερα οι φαρμακοποιία, απομόνωσε από το όπιο το αλκαλοειδές μορφίνη. Γύρω στο 1900 ανακαλύφθηκε η ηρωίνη και στην συνέχεια πολλά άλλα συνθετικά οπιούχα όπως π.χ η μεπεριδίνη και η μεθαδόνη . Τέλος συντέθηκαν ανταγωνιστές των οπιούχων όπως η ναλοξόνη . Τα πρώτα ενδογενή οπιοειδή απομονώθηκαν από τον Hughes και συνεργάτες το 1975, από τον εγκέφαλο χοίρων, και ήταν τα πενταπεπτίδια Λευκίνη-εγκεφαλίνη και Μεθειονίνη-εγκεφαλίνη . Αργότερα απομονώθηκε η β-ενδορφίνη και τελικά η δυνορφίνη. Τα ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια ταξινομούνται σήμερα σε τρεις κύριες ομάδες τις εγκεφαλίνες , τις δυνορφίνες και τις ενδορφίνες .

Οι εγκεφαλίνες (Μεθειονίνη- και Λευκίνη-εγκεφαλίνη) παράγονται από ένα πρόδρομο μόριο την Προεγκεφαλίνη. Από ένα μόριο Προεγκεφαλίνης παράγεται ένα μόριο Λευκίνης-εγκεφαλίνης και πολλά μόρια Μεθειονίνης-Εγκεφαλίνης .Οι εγκεφαλίνες αυτές ανευρίσκονται στους νευράξονες αρκετών νευρικών κυττάρων.

Η β-Ενδορφίνη παράγεται από μία πρόδρομη ουσία, την Προ-οπιομελανινοκορτίνη (POMC) , ένα προϊόν του υποθαλάμου , από την οποία παράγονται επίσης η αδενοκορτικοτρόπος ορμόνη (ACTH) και μελανοτρόπος ορμόνη (MSH) . Από κάθε μόριο της POMC παράγεται μόνον ένα μόριο β-ενδορφίνης . Οι μεγαλύτερες ποσότητες β-ενδορφίνης παράγονται στον πρόσθιο και διάμεσο λοβό της υπόφυσης , στον οποίο αν και οι ποσότητες της β-ενδορφίνης είναι περισσότερες εντούτοις το μεγαλύτερο μέρος του ακετυλιώνεται και χάνει την αναλγητική του δράση .

Οι δυνορφίνες (A και B) και η α-νεοενδορφίνη παράγονται από ένα άλλο κοινό πρόδρομο μόριο , την Προδυνορφίνη και ανευρίσκονται σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου και του νωτιαίου σωλήνα όπως η μέλαινα ουσία και τα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού.

Πάνω από 12 περίπου οπιοειδή έχουν ανεβρεθεί μέχρι σήμερα σε διάφορες περιοχές του νευρικού συστήματος, προερχόμενα όλα από τα πρόδρομα μόρια που περιγράφηκαν.

Τα ενδογενή οπιοειδή και τα εξωγενή φυσικά και συνθετικά οπιούχα ασκούν την δράση τους συνδεδεμένα με ειδικούς υποδοχείς στο νευρικό σύστημα . Έχει διαπιστωθεί ότι οι θέσεις δέσμευσης των υποδοχέων των οπιοειδών , για τους αγωνιστές ή ανταγωνιστές σχετίζονται με τη στερεοχημική δομή και την συνάφεια με τις δραστικές ουσίες .

Όσο υψηλότερη συνάφεια εμφανίζουν τα οπιοειδή με τις θέσεις δέσμευσης στους υποδοχείς τους τόσο ισχυρότερη είναι και η αναλγητική τους δράση . Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι τα δεξιόστροφα (D) ισομερή των οπιοειδών δεν δεσμεύονται με υψηλή συνάφεια με τους υποδοχείς και δεν ασκούν καμία βιολογική δράση.

Σήμερα, τουλάχιστον τρεις βιολογικά σημαντικές θέσεις δέσμευσης έχουν απομονωθεί που χαρακτηρίζουν τα τρία βασικά είδη υποδοχέων των οπιοειδών : οι υποδοχείς μ , οι υποδοχείς δ και οι υποδοχείς κ . Και οι τρεις έχουν πάρει την ονομασία τους από τις αντίστοιχες οπιούχες ουσίες με τις οποίες εμφανίζουν την μέγιστη συνάφεια : όπως π.χ οι μ -υποδοχείς από την μορφίνη οι δ -υποδοχείς από

την λευκίνη- και την μεθειονίνη-εγκεφαλίνη και οι κ-υποδοχείς από την κετοκυκλαζοσίνη, οι οποίες είναι και οι κύριοι αγωνιστές τους .

Η σύνδεση οπιοειδών αναλγητικών με τους μ-υποδοχείς προκαλεί ισχυρή αναλγησία, όπως έχει αποδειχθεί από συνθετικά οπιοειδή τα οποία συνδέονται εκλεκτικά με αυτούς και δεν εμφανίζουν συνάφεια με τους δ. Η αναλγητική δράση των δ υποδοχέων έχει δείχθει κυρίως πειραματικά με ενδοθηκικές ενέσεις της αλανίνη-λευκίνη-εγκεφαλίνης (που είναι εξειδικευμένη για τους δ-υποδοχείς) σε ποντίκια ανθεκτικά στη μορφίνη (μ-υποδοχείς) και την ανάπτυξη αναλγησίας . Η ίδια ουσία έχει αποδειχθεί αποτελεσματική σε καρκινοπαθείς που είναι ανθεκτικοί στην ενδοθηκική χορήγηση της μορφίνης .

Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι οι υποδοχείς οπιοειδών μπορεί να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και μάλιστα ανά ζεύγη . Δηλαδή οι μ- με τους δ-, οι δ- με τους κ- , καθώς και οι μ- με τους μ- , οι δ-δ και οι κ- με τους κ- υποδοχείς .

Οι υποδοχείς των οπιοειδών ανευρίσκονται σε διάφορες περιοχές του Κεντρικού και Περιφερικού Ν.Σ με αποτέλεσμα τα ενδογενή οπιοειδή να συνδέονται με αυτούς και να συμβάλλουν στην εκδήλωση της αναλγησίας . Εκλεκτική ηλεκτρική διέγερση των περιοχών αυτών φαίνεται να έχει επίσης αναλγητικό αποτέλεσμα .

Συνοπτικά οι υποδοχείς οπιοειδών-οπιούχων απαντώνται σε περιοχές του Νευρικού Συστήματος που σχετίζονται με την αισθητική οδό του πόνου όπως είναι το δρεπανοειδές σύστημα και οι νωτιαιοδυσκτιακές οδοί (φαιά ουσία περί τον αγωγό του Sylvius μέσοι πυρήνες οπτικού θαλάμου και υποθάλαμος) στην πηκτωματώδη ουσία του νωτιαίου μυελού και του νωτιαίου πυρήνα του τριδύμου , στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας και στο πνευμονογαστρικό νεύρο . Η μεγαλύτερη πυκνότητα υποδοχέων έχει ανιχνευθεί στην αμυγδαλή και ακολουθούν η φαιά ουσία περί τον υδραγωγό του Sylvius , ο υποθάλαμος και ο μέσος οπτικός θάλαμος .

Τα ενδογενή οπιοειδή ασκούν τις δράσεις τους με δύο πιθανούς τρόπους :

1. Αποτελώντας κύριες νευροδιαβιβαστικές ουσίες του συστήματος αναλγησίας, όπως η εγκεφαλίνη που εκκρίνεται από τις απολήξεις των νευρικών

ινών που προέρχονται από την φαιά ουσία γύρω από τον υδραγωγό του Sylvius και από απολήξεις νευρικών ινών που προέρχονται από τους περικοιλιακούς πυρήνες .

2. Μέσω των υποδοχέων τους , αναστέλλοντας ανασταλτικούς ενδιάμεσους νευρώνες του συστήματος αναλγησίας, και αυξάνοντας έτσι την διεγερσιμότητά του .

Και οι δύο αυτές δράσεις ενεργοποιούν το σύστημα αναλγησίας με αποτέλεσμα την τροποποίηση του πόνου . Η εγκεφαλίνη αποκλείοντας τους διαύλους ασβεστίου στην κυτταρική μεμβράνη των προσαγωγών νευρικών ινών πόνου τύπου C και Ad , αναστέλλει την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστικών ουσιών και έτσι προκαλεί προσυναπτική αναστολή της διαβίβασης των αλγογόνων ερεθισμάτων στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού .

Στους νευρώνες της φαιάς ουσίας περί τον υδραγωγό του Sylvius και του μεγάλου πυρήνα ραφής (αλλά όχι στους αδρενεργικούς νευρώνες του εγκεφαλικού δικτυωτού σχηματισμού) υπάρχει υψηλή πυκνότητα κυρίως μ-υποδοχέων

οπιουδών στην κυτταρική τους μεμβράνη . Όταν αυτοί διεγείρονται από εξωγενή οπιούχα (αναλγητικά) ή από ενδογενείς οπιούχους παράγοντες διαβίβασης (ενδορφίνες και εγκεφαλίνες) , που ανευρίσκονται στον εγκέφαλο , ενεργοποιείται το κύκλωμα αναστολής , πράγμα που οδηγεί σε μειωμένη αντίληψη πόνου . Στην περιοχή ανιχνεύονται επίσης υψηλές ποσότητες β-ενδορφίνης , Λευκίνης - , Μεθειονίνης-εγκεφαλίνης και δυνορφίνης . Η β-ενδορφίνη παράγεται αποκλειστικά από κύτταρα του υποθαλάμου-υπόφυσης, ενώ στην περιοχή ανευρίσκονται κυτταρικά σωματίδια παραγωγής τόσο εγκεφαλίνης όσο και δυνορφίνης .

Υψηλές συγκεντρώσεις δυνορφίνης έχουν επίσης ανιχνευθεί στην πρόσθια μεσοκοιλιακή προμηκική περιοχή και παρά την έλλειψη υψηλής πυκνότητας υποδοχέων των οπιουδών η μικροέγχυση οπιουδών στην περιοχή αυτή παράγει ισχυρή αναλγησία .

Κυτταρικά σωματίδια παραγωγής εγκεφαλίνης και δυνορφίνης βρίσκονται επίσης στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού με παράλληλα υψηλή πυκνότητα υποδοχέων των οπιουδών . Μικροέγχυση στα κέρατα αυτά αγωνιστών όλων των τύπων υποδοχέων των οπιουδών (μ , δ και κ) προκαλεί ισχυρή αναλγησία .

3Γ) ΕΝΔΟΓΕΝΗ ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΗ

Τα φυσικά κανναβινοειδή απαντώνται στο φυτό *Cannabis sativa* και μέχρι σήμερα έχουν απομονωθεί πάνω από 50. Τα σημαντικότερα με μελετημένες βιολογικές δράσεις είναι η τετραϋδρο-κανναβινόλη, η κανναβιδόλη, η κανναβιοδιόλη, και η κανναβιγερόλη. Πολλές από τις φαρμακολογικές επιδράσεις των εξωγενών κανναβινοειδών ήταν εμπειρικά γνωστές από αιώνες, ενώ η πρώτη γραπτή αναφορά περιέχεται στα βιβλία ενός αυτοκράτορα της Κίνας το 1400 π.Χ.

Η ανακάλυψη προ 15 τουλάχιστον ετών των υποδοχέων δράσης των κανναβινοειδών οδήγησε σύντομα και στον εντοπισμό των ενδογενών ουσιών με κανναβινοειδή δράση. Οι ουσίες αυτές είναι προϊόντα (παράγωγα) των λιπαρών οξέων και οι σημαντικότερες είναι η αμανταμίδα (AEA) , η 2-αραχιδονυλική γλυκερόλη (2-AG) .

Τα ενδογενή κανναβινοειδή είναι προϊόντα των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών, όπου με τη δράση της φωσφολιπάσης D προκύπτει η σειρά της αμανταμίδης ενώ με τη δράση της φωσφολιπάσης C/A1 η σειρά της 2-αραχιδονυλικής γλυκερόλης. Τα ενδογενή αυτά κανναβινοειδή στο περιφερικό

αίμα και τον εξωκυττάριο χώρο κυκλοφορούν συνδεδεμένα με κάποιον άγνωστο για την ώρα , πιθανώς πρωτεϊνικό φορέα και μεταφέρονται στους κανναβινοειδείς υποδοχείς (CBR) για να ασκήσουν τη δράση τους .

Μία ποσότητα από αυτό εισέρχεται στο εσωτερικό των κυττάρων όπου με τη δράση των ενζύμων αμιδική υδρολάση των λιπαρών οξέων-A (A-AMH) για την αμανταμίδη και του AMH για την 2-AG διασπώνται σε αραχιδονικό , αιθανολαμίνη και γλυκερόλη .

Μετά την ανακάλυψη των φυσικών ενδογενών κανναβινοειδών η έρευνα προχώρησε στην παραγωγή συνθετικών κανναβινοειδών , καθώς και μιας σειράς ανταγωνιστών των υποδοχέων των κανναβινοειδών .

Με βάση τα παραπάνω μπορούμε να προχωρήσουμε σε μια ταξινόμηση των κανναβινοειδών . Σήμερα έχουμε στη διάθεσή μας μια σειρά φυσικών (εξωγενών) κανναβινοειδών από τα οποία έχουν προκύψει μια σειρά συνθετικά προϊόντα από τα ενδογενή κανναβινοειδή , καθώς και ανταγωνιστές των υποδοχέων τους .

Σήμερα το ενδογενές σύστημα κανναβινοειδών αποτελεί πεδίο εντατικής έρευνας και σημαντικών ανακαλύψεων και ονομάζεται ενδοκανναβινοειδές σύστημα , αποτελούμενο από τα ενδογενή κανναβινοειδή και τους υποδοχείς τους .

Η κυτταρική δράση των κανναβινοειδών (εξωγενών , ενδογενών και συνθετικών) επιτελείται κυρίως με την πρόσδεσή τους στους υποδοχείς κανναβινοειδών της κυτταρικής μεμβράνης (CBR) . Οι κανναβινοειδείς υποδοχείς συνδέονται με Gi/o πρωτεΐνες μέσω των οποίων κινητοποιούνται οι πρωτεϊνικές κινάσες του MAPK-συστήματος (mitogen-activated protein kinase) και κυρίως η φωσφοκινάση B (PKB) . Παράλληλα τα κανναβινοειδή μέσω ενεργοποίησης της αδενυλικής κινάσης (AD-C) προάγουν την παραγωγή του κυκλικού-AMP και μέσω αυτού ενεργοποιούν την φωσφοκινάση A (PKA) .

Η ενεργοποίηση αυτών των φωσφοκινάσων οδηγεί σε μεταγωγή σήματος (signal transduction) στον πυρήνα του κυττάρου για έκφραση ή αναστολή έκφρασης γονιδίων . Μερικά από τα ενδογενή και συνθετικά κανναβινοειδή μπορεί σε μερικούς τύπους κυττάρων να αναστείλουν τους διαύλους Ca^{2+} με άμεση δράση είτε έμμεση , δια μέσου των Gi πρωτεϊνών των υποδοχέων των κανναβινοειδών . Τέλος τα ενδογενή κυρίως κανναβινοειδή μπορεί να ενεργοποιήσουν τους βανιλλοειδείς υποδοχείς ασκώντας μέσω αυτών αγγειοχάλαση , ανεξάρτητη από το αγγειακό ενδοθήλιο . Μία άλλη τέλος ενδοκυττάρια οδός δράσης των ενδογενών κανναβινοειδών κυρίως στα νευρικά κύτταρα είναι η μέσω σφιγγομυελίνης παραγωγή σεραμιδίων (ceramides) και η ενεργοποίηση μίας σειράς

φωσφοκινάσων όπως την ERK , INK και του P38 για μεταγωγή σήματος στον πυρήνα του κυττάρου.

Οι δράσεις των κανναβινοειδών ενδογενών και εξωγενών στα διάφορα συστήματα, εξαρτώνται από την κατανομή των υποδοχέων τους στα όργανα και τους ιστούς των συστημάτων αυτών.

Σήμερα δύο είναι οι κύριοι τύποι των υποδοχέων που έχουν επαρκώς μελετηθεί . Ο CB1 και ο CB2 . Οι υποδοχείς τύπου 2 (CB2) απαντώνται σχεδόν αποκλειστικά στα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος , ενώ οι υποδοχείς τύπου 1 (CB1) στα όργανα του κεντρικού και περιφερικού Ν.Σ. .

Σημαντική είναι η λειτουργία και οι ιδιότητες των υποδοχέων CB1 στα βασικά γάγγλια του Κ.Ν.Σ. γιατί μέσω αυτών ερμηνεύονται μερικές, από τις δράσεις των κανναβινοειδών στη Ν. Parkinson και τη Σκλήρυνση κατά πλάκας , καθώς και την έκκριση των ενδογενών οπιοειδών και την ενεργοποίηση του ενδογενούς νευρικού αναλγητικού συστήματος .

Από μελέτες σε διάφορα πειραματικά μοντέλα πρόκλησης και μελέτης του πόνου έχουν προκύψει ενθαρρυντικά δεδομένα για την αναλγητική δράση των κανναβινοειδών .Στα μοντέλα αυτά χρησιμοποιήθηκαν κυρίως εξωγενή κανναβινοειδή

(όπως π.χ. οι διάφορες μορφές τετραϋδροκανναβινόλης) ανταγωνιστές των υποδοχέων των κανναβινοειδών ή συνθετικά κανναβινοειδή και διάφοροι οδοί χορήγησης από υποδόρια μέχρι και ενδοθηκική ή και κατευθείαν στην 3η κοιλία του εγκεφάλου. Από τον μεγάλο αριθμό τέτοιου είδους πειραματικών αλλά και μερικών κλινικών μελετών έχουν περιληπτικά προκύψει :

Ισχυρή αναλγητική δράση των κανναβινοειδών σε μοντέλα τονικού πόνου , υπεραλγικού τύπου , όπου παράλληλα με το θερμικό ή διατασικό αλγογόνο ερέθισμα εφαρμόστηκε και φλεγμονώδης αντίδραση . Από τέτοια πειράματα διαπιστώθηκε π.χ. η καλύτερη αναλγητική δράση μερικών κανναβινοειδών (Δ9-THC) σε άλγη λόγω κοιλιακής διάτασης (εντερικά άλγη) σε σύγκριση με οξέα μη τονικά άλγη.

Η εξίσου ισχυρή με την μορφίνη αναλγητική δράση της τετραϋδροκανναβινόλης (Δ9-THC) σε οξέα και χρόνια επώδυνα σύνδρομα . Ακόμη βρέθηκε ότι μερικά κανναβινοειδή ασκούν ισχυρότερη αναλγητική δράση από την Δ9-THC όταν χορηγούνται ενδοφλεβίως .

Τέλος από μελέτες με το ενδογενές κανναβινοειδές παλμιτυλαιθανολαμίνη και λιγότερο με την αμανταμίδα προέκυψαν ενδείξεις ότι μερικές από τις

αναλγητικές δράσεις των ενδογενών κανναβινοειδών μπορεί να ασκούνται μέσω των CB2 και υποδοχέων που μοιάζουν με τους τύπου 2 (CB2-like) των κανναβινοειδών . Τέτοιες είναι οι αναλγητικές δράσεις των ενδογενών κανναβινοειδών στο παρατεταμένο άλγος φλεγμονωδών αντιδράσεων του δέρματος ή το οξύ και χρόνια άλγος φλεγμονών της ουροδόχου κύστης κ.ά.. Επίσης πειραματικά δεδομένα συνηγορούν ότι μερικά παράγωγα της τετραϋδροκανναβινόλης όπως το DMH-Δ-THC-11νοϊκό οξύ μπορεί να λειτουργούν ως εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 .

Όπως φαίνεται από τα κλινικά και ερευνητικά δεδομένα τόσο τα εξωγενή όσο και τα ενδογενή κανναβινοειδή θα αποτελούν σύντομα ξανά μια κλασσική φαρμακευτική αντιμετώπιση μια πληθώρας διαταραχών μεταξύ των οποίων και το κάθε τύπου άλγος.

4) ΗΛΕΚΤΡΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ

4Α) ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΟΣ ΝΕΥΡΙΚΟΣ ΗΛΕΚΤΡΙΚΟΣ ΕΡΕΘΙΣΜΟΣ

(TENS)

Διαδερμική ηλεκτρική νευροδιέγερση , χαρακτηρίζεται η εφαρμογή ηλεκτρικών παλμών οι οποίοι μέσω του δέρματος επενεργούν στο νευρικό ιστό με στόχο την αναστολή του πόνου .

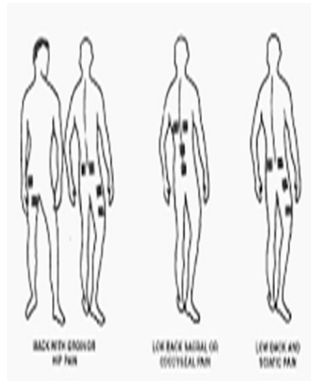
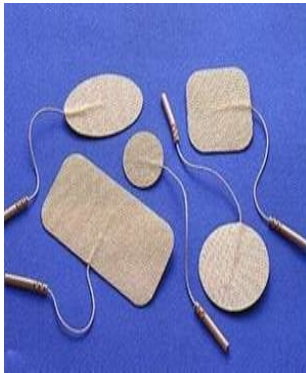
Η μέθοδος αυτή εφαρμόζεται με ειδικές συσκευές ηλεκτροθεραπείας , η οποίες αποτελούνται από μια παλμογεννήτρια , που σαν πηγή ενέργειας διαθέτει ένα ηλεκτρικό στοιχείο ή παίρνει ρεύμα από φορτιζόμενο πυρήνα , από κανάλια εξόδου του ρεύματος και από τα ηλεκτρόδια τα οποία εφαρμόζονται στις πάσχουσες περιοχές . Τα παραπάνω διαφοροποιούνται από κατασκευαστή σε κατασκευαστή ως προς το εύρος κλίμακας των συχνοτήτων , τους τρόπους ροής , καθώς και τον αριθμό των καναλιών εξόδου του ρεύματος .

Η παλμογεννήτρια παράγει τις παραμέτρους του θεραπευτικού ρεύματος , δηλαδή τη μορφή του παλμού (t) και τη συχνότητα (v) . Τα ηλεκτρόδια μπορεί να είναι όμοια πλακοειδή , ανόμοια πλακοειδή , το ένα πλακοειδές και το άλλο ακίδα για εφαρμογή σε αντανεκλαστικά σημεία ή στα νευρικά γάγγλια . Η μεταβίβαση του ρεύματος από τα ηλεκτρόδια στο σώμα γίνεται με ειδικό ζελέ αυτοκόλλητο αγώγιμο υλικό τύπου σιλικόνης ή οποιοδήποτε υδρόφιλο αντικείμενο . Τα μη αυτοκόλλητα ηλεκτρόδια σταθεροποιούνται με μονωτικές κολλητικές ταινίες .

Κάθε ασθενής αποτελεί μια ξεχωριστή περίπτωση κι έτσι σε κάθε θεραπεία δοκιμάζεται ο κατάλληλος συνδυασμός μορφής ρεύματος , συχνότητας , ο τρόπος ροής και ο τρόπος εφαρμογής των ρευμάτων . Οι κυριότεροι τρόποι εφαρμογής είναι : α) η τοπική (στην επώδυνη περιοχή) , β) η γαγγλιακή (στα νευρικά γάγγλια) , γ) η παρασπονδυλική (ομόπλευρη ή αμφίπλευρη) , δ) η αντανεκλαστική (στις ζώνες του Head , στα σημεία βελονισμού , στα διεγερτικά σημεία – Trigger points) .

Η ροή του ρεύματος μπορεί να είναι : α) Συνεχής (continual) ως προς τη συχνότητα και την ένταση του ρεύματος : Στη ροή αυτή η συχνότητα και η ένταση παραμένουν σταθερές σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας . β) Με διαμόρφωση του ρεύματος (ένταση) της παλμοσειράς (amplitude modulation) : Στον τρόπο αυτό η

διαμόρφωση γίνεται με σταδιακή αυξομείωση της έντασης του ρεύματος , ενώ η συχνότητα παραμένει αμετάβλητη . γ) Με διαμόρφωση της συχνότητας (frequency modulation) : Στη ροή αυτή οι συχνότητες εναλλάσσονται σε ίσα χρονικά διαστήματα δ) ” Εκρηκτική ” με διακοπτόμενες τις παλμοσειρές (Burst frequency) : Η διαλείπουσα αυτή διεγερτική ροή γίνεται με μεμονωμένους παλμούς ή παλμοσειρές . Στόχος μας είναι η διέγερση των αντανακλαστικών ζωνών ή σημείων (σημεία βελονισμού , Trigger points) . Στη ροή αυτή μια υψηλή συχνότητα (30 -200 Hz) μπορεί να διακοπεί 2 -4 φορές το δευτερόλεπτο και να πάρει τη μορφή χαμηλόσυχνης παλμοσειράς . Επίσης μεμονωμένοι παλμοί με χρόνους π.χ $t = 50 - 250 \mu\text{sec}$, $R = 250 - 1000 \text{ msec.}$, μπορούν να διακοπούν 1 -4 φορές το δευτερόλεπτο . Με τη διαμόρφωση της έντασης και της συχνότητας αποφεύγουμε το φαινόμενο προσαρμογής των νευρικών ινών στο παλμικό ρεύμα .



Η διάρκεια εφαρμογής των ρευμάτων TENS σε μια συνεδρία κυμαίνεται από 20 λεπτά μέχρι και μια ώρα . Κατά τη διάρκεια της ημέρας ο ασθενής μπορεί να επαναλάβει την εφαρμογή 3 – 5 φορές .

Ανάλογα με τον αριθμό των παλμών ανά δευτερόλεπτο τα ρεύματα TENS διαίρονται στα : 1) Υψίσυχνα συμβατικά (konventioneller) TENS : Στην

εφαρμογή των υψίσυχνων TENS οι περισσότεροι επιστήμονες , στηριζόμενοι στις κλινικές μελέτες τους , αναφέρουν σαν ενδεδειγμένες τις συχνότητες μεταξύ 30 – 100 Hz , με χρόνο παλμού $t = 50 - 120 \mu\text{sec}$. Σ' αυτές τις συχνότητες δεν ενεργοποιούνται οι νευρικές ίνες μικρής διαμέτρου , αλλά μόνο οι μεγάλες . Οι συχνότητες πάνω από 100 Hz συμβάλλουν άμεσα στο να προκληθεί γρηγορότερα μυϊκός κάματος (Hiede) . Εξαιτίας της πρόκλησης μυϊκού κάματος δε θα πρέπει κατά την εφαρμογή τους να προκαλείται μυϊκή σύσπαση , αλλά μόνο η αίσθηση ελαφρού

μουδιάσματος στον ασθενή . 2) Χαμηλόσυχνα ηλεκτροβελονιστικά (elektroakupunktur) TENS : Στη χαμηλόσυχη διαδερμική νευροδιέγερση εφαρμόζονται συνήθως οι συχνότητες 1 -4 Hz , με χρόνο παλμού 120 – 250 μsec . Οι μεμονωμένες αυτές ηλεκτρικές ώσεις δεν είναι από όλους τους ασθενείς ανεκτές , γιατί με την ενδεδειγμένη ένταση του ρεύματος προκαλείται ταυτόχρονα και μια επώδυνη μυϊκή σύσπαση . Στόχος μας στην εφαρμογή αυτών των συχνοτήτων είναι η διέγερση των νευρικών ινών Aδ και C , οι οποίες άγουν την αίσθηση του πόνου . Η χαμηλόσυχη αυτή νευροδιέγερση χαρακτηρίζεται επίσης και « βελονιστική διέγερση » , γιατί οι επιδράσεις της μοιάζουν με αυτές του βελονισμού .

Η δράση των υψίσυχνων TENS (40-50Hz) εξηγείται με τη θεωρία της « πύλη ελέγχου » , ενώ η δράση των χαμηλόσυχνων TENS (1-10Hz) σχετίζεται με την απελευθέρωση των ενδογενών οπιούχων ουσιών . Ο Sluka σημειώνει ότι τόσο τα υψηλής συχνότητας αλλά και τα χαμηλής συχνότητας TENS συμβάλλουν στην ενεργοποίηση των οπιούχων υποδοχέων στο E.N υγρό και στο μυελό των οστών . Η ναλοξόνη μπλοκάρει την αναλγησία που προκαλείται από τα χαμηλόσυχνα TENS , ενώ οι υψηλές συγκεντρώσεις της , από την εφαρμογή των υψηλών συχνοτήτων προκαλούν αναλγησία . Πάντως η ναλτριντόλη μπλοκάρει την αναλγησία που προκαλείται από τα υψηλής συχνότητας TENS . Τα υψηλής συχνότητας TENS αυξάνουν τη συγκέντρωση στο E.N υγρό της β-ενδορφίνης , της μετ-εγκεφαλίνης και της δελτορφίνης . Πειράματα που έχουν γίνει επίσης απέδειξαν ότι τα υψίσυχνα TENS ενεργοποιούν το τμήμα του νωτιαίου μυελού και το σύστημα σεροτονίνης στο εγκεφαλικό στέλεχος . Βέβαια ο συνδυασμός συχνοτήτων (χαμηλής 2Hz και υψηλής 100Hz) προκαλεί συνδυασμένη δράση των οπιοειδών με καλύτερα αποτελέσματα από τη κάθε συχνότητα μεμονωμένα (Hamza Mohamed et all , 1999).

Τα ρεύματα αυτά χρησιμοποιούνται κυρίως από τους φυσικοθεραπευτές στα πλαίσια μιας θεραπευτικής συνεδρίας . Μπορούν βέβαια να χρησιμοποιηθούν

και από τον ίδιο τον ασθενή , έπειτα από κατάλληλα εκπαίδευση , στο σπίτι του και για το σκοπό αυτό υπάρχουν και φορητές συσκευές TENS .

Τα (TENS) έχει βρεθεί ότι συμβάλλουν αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση μεγάλου φάσματος επώδυνων καταστάσεων , όπως κεφαλαλγίες , ημικρανίες , πόνοι από όγκους , οσφουισχίαλγία , αυχενικό σύνδρομο , σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα , σύνδρομο Sudeck , πόνοι ραιβόκρανου , μετεγχειρητικοί πόνοι , πόνοι επιγονατίδας, πόνοι « μέλους φάντασμα » , πόνοι αρθροπαθειών , διαταραχές αιμάτωσης άκρων , νευραλγίες . Έχουν θεραπευτικά αποτελέσματα τόσο σε οξείες μορφές πόνου , όσο και σε χρόνια σύνδρομα .

4B) ΗΛΕΚΤΡΟΒΕΛΟΝΙΣΜΟΣ

Ο ηλεκτροβελονισμός αποτελεί μια παραλλαγή του κλασσικού βελονισμού . Εδώ οι βελόνες συνδέονται με μια συσκευή που δημιουργεί συνεχόμενο ηλεκτρικό παλμό , δημιουργώντας ηλεκτρικό ερεθισμό ο οποίος διαμέσου των βελόνων διοχετεύεται στο σώμα , από τη μια βελόνα στην άλλη .

Ο κλασσικός βελονισμός αποτελεί κινεζική θεραπευτική πρακτική για χιλιάδες χρόνια . Ο ηλεκτροβελονισμός αναπτύχθηκε στην Κίνα το 1958 , όταν οι βελονιστές εκεί άρχισαν να πειραματίζονται χρησιμοποιώντας τη μέθοδο ως χειρουργική αναισθησία και για τον έλεγχο του πόνου . Έπειτα από χρόνια μελετών κατά τη διάρκεια χειρουργείων , οι βελονιστές άρχισαν να εφαρμόζουν την πρακτική αυτή κλινικά για πολλές καταστάσεις .

Οι βελόνες που χρησιμοποιούνται είναι πάντοτε αποστειρωμένες και μιας χρήσεως , ενώ και η περιοχή του δέρματος που εφαρμόζεται η μέθοδος είναι επίσης αποστειρωμένο . Χρησιμοποιούνται πάντα δυο βελόνες , ώστε το ρεύμα να ρέει από τη μία στην άλλη διαμέσου του δέρματος , ενώ η συσκευή δίνει τη δυνατότητα χρησιμοποίησης πολλών τέτοιων ζευγαριών ταυτόχρονα . Το ρεύμα από τη συσκευή περνάει στη βελόνα μέσω ειδικών συνδέσεων με αυτές που εφαρμόζονται στην κορυφή τους .

Οι περιοχές του δέρματος που εφαρμόζονται οι βελόνες βασίζονται στα κλασσικά σημεία βελονισμού της κινεζικής πρακτικής . Η τάση του ρεύματος που διοχετεύεται διαμέσου των βελόνων στο σώμα αυξάνεται σταδιακά , ξεκινώντας με μικρή ένταση , η οποία σταδιακά αυξάνεται ανάλογα με την αντοχή του κάθε ασθενή και την γενικότερη κατάστασή του . Η διάρκεια του ερεθισμού είναι γύρω στα 30 λεπτά περίπου .

Οι βελόνες δεν πρέπει να τοποθετούνται στο λαιμό το κεφάλι και απευθείας πάνω από την καρδιά . Μια άλλη σύσταση είναι να μην εφαρμόζονται πάνω στη νοητή μέση γραμμή του σώματος , που ξεκινάει από τη μύτη και καταλήγει ανάμεσα στις φτέρνες . Ο βελονισμός δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε ασθενείς με επιληψία , ιστορικό καρδιακών επεισοδίων , εγκεφαλικών και ατόμων με βηματοδότη ή στέντ . Με προσοχή θα πρέπει να γίνεται η εφαρμογή του σε περιπτώσεις έντονης σπαστικότητας μυών .

Κατά τη διάρκεια του ηλεκτροβελονισμού ο ασθενής μπορεί να νιώσει την αίσθηση γαργαλήματος ή ζέστης . Μελανιές ή μικρή αιμορραγία μπορεί να εμφανιστεί αν οι βελόνες χτυπήσουν μικρές φλέβες .

Ο βελονισμός , όπως και ο ηλεκτροβελονισμός πρέπει να εφαρμόζονται από εξειδικευμένους ιατρικούς επιστήμονες και σε κατάλληλους χώρους . Η πρακτική αυτή χρησιμοποιείται συμπληρωματικά της κλασικής ιατρικής ή σε κάποιες περιπτώσεις που αυτή αποτυγχάνει . Η εφαρμογή αφορά πληθώρα χρόνιων και οξέων καταστάσεων , όπως σπασμούς μυών , γενικότερη χαλάρωση , νευρικές διαταραχές , καλή αιματική κυκλοφορία , κ.α .

Τα θεραπευτικά αποτελέσματα βασίζονται κατά τα πρότυπα της κινέζικης ιατρικής στην αποκατάσταση της ενεργειακής ροής στους διάφορους μεσημβρινούς του σώματος (θεωρία του τσι) . Ενώ με μια πιο δυτική θεώρηση των πραγμάτων , το αποτέλεσμα σχετίζεται με την ενεργοποίηση στο σώμα διαφόρων ενδογενών ουσιών , όπως τα οπιοειδή , που κινητοποιούν διάφορους αναλγητικούς μηχανισμούς .



ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ

Στο κεφάλαιο αυτό θα ασχοληθούμε με την επίδραση της ηλεκτροθεραπείας στο ενδογενές σύστημα αναστολής του πόνου των οπιοειδών και κανναβινοειδών.

Από την ανασκόπηση που έγινε βρήκαμε ότι οι μορφές της ηλεκτροθεραπείας που επηρεάζουν το ενδογενές αυτό σύστημα αναλγησίας είναι ο Διαδερμικός Νευρικός Ηλεκτρικός Ερεθισμός (TENS) και ο Ηλεκτροβελονισμός (electroacupuncture) . Για τις υπόλοιπες μορφές (π.χ γαλβανικό ρεύμα , φαραδικό , διασταυρούμενα κ.τ.λ) δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα και μελέτες .

Επίσης από τα δυο αυτά συστήματα οι μελέτες που έχουν γίνει συσχετίζουν την ηλεκτροθεραπεία , δηλαδή τον ηλεκτροβελονισμό και τα TENS , με την επίδραση ή μη πάνω στο οπιοειδές σύστημα αναλγησίας . Για το ενδογενές κανναβινοειδές σύστημα (9-δελτα-τετρουδροκανναβινόλη THC) υπάρχει μόνο μια μελέτη που το συσχετίζει με το TENS , για την πρόκληση όμως αλγογόνου ερεθίσματος , ενώ στη μελέτη εξετάζονται και άλλες παράμετροι που δεν μας αφορούν στην παρούσα διερεύνηση (Naef M , Curatolo M et al. , Pain 2003) .

Επομένως η παρακάτω ανάλυση επικεντρώνεται στη δράση του TENS και του ηλεκτροβελονισμού σε σχέση με τα οπιοειδή .

1) ΕΝΔΟΓΕΝΗ ΟΠΙΟΕΙΔΗ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΒΕΛΟΝΙΣΜΟΣ

Από τις μελέτες που έχουν γίνει βρέθηκε ότι διαφορετικές συχνότητες ηλεκτροβελονισμού , έχουν διαφορετική επίδραση στο ενδογενές οπιοειδές σύστημα , δηλαδή διαφορετική επίδραση στους υποδοχείς των οπιοειδών (μ- , κ-, δ-υποδοχείς) . Η επίδραση των συχνοτήτων του ηλεκτροβελονισμού σε σχέση με τους υποδοχείς των οπιοειδών διαπιστώνεται στις μελέτες κυρίως σε πειραματόζωα . Η χορήγηση ανταγωνιστών των οπιοειδών επίσης επηρεάζει την αποτελεσματικότητα του ηλεκτροβελονισμού . Αναλόγως του ανταγωνιστή που

χορηγείται διαφορετική συχνότητα ηλεκτροβελονισμού έχει ή όχι αναλγητικό αποτέλεσμα .

Η ανάπτυξη των σύγχρονων νευροαπεικονιστικών εργαλείων , όπως την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) και της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI) , κατέστησαν δυνατές τις μη επεμβατικές και μη επώδυνες μελέτες των επιπτώσεων του ηλεκτροβελονισμού στη δραστηριότητα του ανθρώπινου εγκεφάλου . Μελέτες που χρησιμοποιούν την PET έδειξαν ότι η θαλαμική ασυμμετρία που υπάρχει μεταξύ ατόμων που υποφέρουν από χρόνιο πόνο , μειώθηκε όταν ο ασθενής υποβλήθηκε σε βελονισμό . Άλλες μελέτες που χρησιμοποίησαν λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία (fMRI) , επισήμαναν συσχετίσεις μεταξύ κάποιων μορφών βελονισμού και ενεργοποίηση του οπτικού φλοιού . Αυτά τα ισχυρά νέα εργαλεία ανοίγουν προοπτικές σε νέες επιστημονικές μελέτες πάνω στην αρχαία αυτή θεραπεία (Shen J., 2001) .

Σε μελέτη βρέθηκε ακόμη ότι τα κύτταρα του ραχιαίου κέρατος του ωτιαίου μυελού πράγματι ευθύνονται για την αναλγησία (Mei L., Pu SF, Han JS., 1994) , όπως και ότι πολλές περιοχές της φαιάς ουσίας του εγκεφάλου , έπειτα από συνεργική δράση των οπιοειδών πεπτιδίων και των υποδοχέων τους , επιτελούν αναλγητική λειτουργία ως σύνολο .

Σε πειράματα που έγιναν σε ποντίκια με σκοπό να εξεταστεί η επίδραση του ηλεκτροβελονισμού με συχνότητα 2 Hz , 100 Hz και 2-15 Hz στους οπιοειδείς υποδοχείς , με τη μέθοδο της απόσυρσης της ουράς σε αλγογόνο ερέθισμα , κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συχνότητα 2 Hz διεγείρει τους μ- και δ-υποδοχείς , των 100 Hz τους κ-, και ο συνδυασμός των 2-15 Hz και τους τρεις . Στα ποντίκια χορηγήθηκαν ακόμη και ανταγωνιστές των οπιοειδών . Όταν χορηγήθηκε ανταγωνιστής των κ-υποδοχέων παρατηρήθηκε διασταυρούμενη ανοχή στη συχνότητα 100 Hz και στο συνδυασμό των 2-15 Hz, αλλά όχι στα 2 Hz . στη χορήγηση ανταγωνιστών μ- και δ-υποδοχέων σημειώθηκε ανοχή στις συχνότητες 2 Hz και 2-15 Hz , αλλά όχι στα 100 Hz . Ακόμη όταν τα ποντίκια είχαν αποκτήσει ανοχή στα 2-15 Hz , έδειξαν διασταυρούμενη ανοχή είτε στα 2 Hz είτε στα 100 Hz αναλγησία , ενώ αν στην ανοχή αυτών των συχνοτήτων , αναλγησία είχαμε ακόμη στα 2-15 Hz (Chen XH, Han JS, 1992) .

Οι Zhang RX., Lao L. et al. το 2004 υποθέσανε ότι: 1) ότι ο μηχανισμός αναλγησίας του ηλεκτροβελονισμού μπορεί να διαφέρει υπό συνθήκες επίμονου πόνου , και 2) ότι συνδυασμός ηλεκτροβελονισμού και μιας υπό-αποτελεσματικής δόσης μορφίνης μπορεί να αυξήσει τα αποτελέσματα του ηλεκτροβελονισμού .

Ειδικότερα στη μελέτη προκλήθηκε φλεγμονή στα πίσω πόδια των ποντικών . Ανταγωνιστές των μ -, δ -, και κ -υποδοχέων χορηγήθηκαν ενδομυϊκά 10 λεπτά πριν τις

δύο θεραπείες ηλεκτροβελονισμού (10 και 100Hz) στο σημείο Huantiao (GB30), μια αμέσως μετά και μια μετά από 2 ώρες από την πρόκληση της φλεγμονής . Μορφίνη χορηγήθηκε υποδόρια 40 λεπτά μετά τη δεύτερη εφαρμογή του ηλεκτροβελονισμού . Η απόσυρση των πίσω ποδιών έπειτα από θερμικό βλαπτικό ερέθισμα μετρήθηκε πριν , 2.5 και 5 ώρες μετά τη φλεγμονή . Η αναλγησία και στις δύο μορφές ηλεκτροβελονισμού αποκλείστηκε από τους νωτιαίους ανταγωνιστές των μ - και δ -υποδοχέων , αλλά όχι και των κ -. Ο συνδυασμός ηλεκτροβελονισμού και υπό-δόσης μορφίνης (2,5 mg/kg) προκαλεί αναλγησία επιπρόσθετα (10 Hz) ή συνεργατικά (100 Hz) , συγκριτικά με αυτό που παράγει ο κάθε παράγοντας ξεχωριστά . Τα αποτελέσματα αυτά συνιστούν ότι εκλεκτική ανάμιξη των δ - και μ - , αλλά όχι των κ -υποδοχέων στην αναλγησία που προκαλείται από τον ηλεκτροβελονισμό στα ποντίκια . Ο συνδυασμός επιπλέον ηλεκτροβελονισμού και φαρμακευτικού πρωτοκόλλου οπιοειδών μπορεί να παρέχει μια βελτιωμένη στρατηγική αντιμετώπισης του πόνου της φλεγμονής .

Σε μελέτη του 2004 του Han JS , καταλήγουμε στο ότι τα οπιοειδή πεπτιδία του του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος παίζουν σημαντικό ρόλο στο αναλγητικό αποτέλεσμα που παράγεται από τον ηλεκτροβελονισμό . Περαιτέρω έρευνες έδειξαν ότι διαφορετικά είδη πεπτιδίων απελευθερώνονται από διαφορετικές συχνότητες ηλεκτροβελονισμού . Για παράδειγμα ηλεκτροβελονισμός 2 Hz επιταχύνει την απελευθέρωση εγκεφαλίνης , β -ενδορφίνης και ενδομορφίνης , ενώ αυτή των 100 Hz επιλεκτικά αυξάνει την απελευθέρωση δυνορφίνης . Συνδυασμός των δυο αυτών συχνοτήτων , παράγει την ταυτόχρονη απελευθέρωση και των τεσσάρων οπιοειδών πεπτιδίων , με αποτέλεσμα την μεγιστοποίηση του θεραπευτικού αποτελέσματος . Στα ίδια αποτελέσματα καταλήγουν και οι έρευνες του Chen XH. et al. το 1996 , όπως και των Wu LZ , Cui CL et al. 1999 και η μεθοδολογική έρευνα του Shen J. το 2001 από μελέτες που έγιναν σε ποντίκια με ηλεκτροβελονισμό σε υψηλές και χαμηλές συχνότητες .

Σε άλλη έρευνα δοκιμάστηκαν υψηλές (100 Hz) και χαμηλές (2 Hz) συχνότητες , ταυτόχρονα ή όχι , στην απελευθέρωση οπιοειδών από τη νωτιαίων οπιοειδών και απόσυρση της ουράς σε άλγος . Στα ποντίκια χορηγήθηκε ηλεκτροβελονισμός (EA) 2 Hz , με εναλλασσόμενο ρεύμα των 100 Hz , το καθένα διάρκειας 3s (1η ομάδα) . Στο άλλο γκρουπ δόθηκε ταυτόχρονα ερεθισμός 2 Hz

και 100 Hz , σε ένα από τα πίσω πόδια το καθένα. Τα αποτελέσματα ήταν τα εξής :
1) τα 2/100 Hz EA είχε ισχυρότερα αναλγητικά αποτελέσματα από το 2+100 Hz ($P < 0.01$) . 2) Εναίσιμη δόση μ-ανταγωνιστή , απέκλεισε με ένα δοσοεξαρτώμενο

τρόπο τη δράση του 2/100 Hz EA , αλλά όχι του 2+100 Hz , ενώ κ-ανταγωνιστής απέκλεισε τη δράση και των δυο ομάδων ηλεκτροβελονισμού . 3) χορήγηση αντιορού i.t ενδορφίνης-2 μπλόκαρε με δοσοεξαρτώμενο τρόπο τη δράση του 2/100 Hz EA αλλά όχι του 2+100 Hz , ενώ i.t χορήγηση αντιορού δυνορφίνης μπλόκαρε τη δράση και των δυο συχνοτήτων . 4) το 2/100 Hz EA αυξάνει την την απελευθέρωση και της δυνορφίνης και της ενδορφίνης-2 , ενώ το 2+100 Hz μόνο την απελευθέρωση της δυνορφίνης . Έτσι καταλήγουμε στο ότι πιο ισχυρή δράση έχει η συχνότητα 2/100 Hz σε σχέση με την 2+100 Hz , κι αυτό κατά ένα μέρος εξαιτίας , εν μέρει , της συνεργατικής δράσης της δυνορφίνης και της ενδορφίνης-2 στο νωτιαίο μυελό των ποντικών (Wang Y, Zhang Y. et al., 2005) .

Η δράση του ηλεκτροβελονισμού (EA) , σε σχέση με την απελευθέρωση των οπιοειδών , συμβάλλει στην επίτευξη αναλγησίας τόσο σε οξύ , όσο και στο χρόνιο πόνο . Στην περίπτωση επαναλαμβανόμενου πόνου , όπου τα επίπεδα β-ενδορφίνης και μετ-εγκεφαλίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό των ασθενών δεν διέφερε από αυτά των υγιών εθελοντών , ενώ έπειτα από τον ηλεκτροβελονισμό τα επίπεδα της β-ενδορφίνης αυξήθηκαν (Clement –Jones V et al . , 1980) . Στην μελέτη του Shen J., 2001 , σε άλλη εργασία που χρησιμοποιήθηκε χαμηλής έντασης ηλεκτροβελονισμός ως υποκινητής των νεύρων σε γάτες , βρέθηκε ότι προστατεύεται το μυοκάρδιο από πιεστική συμπαθητική απάντηση και αυξάνονται οι απαιτήσεις του μυοκαρδίου για οξυγόνο . Ακόμη σε περιπτώσεις φλεγμονών ή χρόνιας αρθρίτιδας (Przewlocki R, Przewlocka B, 2001) . Μπορεί να εμπλέκεται και στο σύνδρομο πολικυστηκών ωοθηκών , όπου έπειτα από χαμηλής έντασης ηλεκτροβελονισμό και ενώ η συγκέντρωση β-ενδορφίνης στον υποθάλαμο και στο πλάσμα , όπως και οι συγκεντρώσεις CD4+T και CD8+T κυττάρων ήταν σημαντικά χαμηλότερες στα προς νελέτη ζώα σε σύγκριση με τα υγιή , τα επίπεδα β-ενδορφίνης τους αυξήθηκαν . Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι ενώ το ενδορφινεργικό σύστημα και το ανοσοποιητικό σύστημα των πασχόντων ζώων είναι σημαντικά εξασθενημένο , ο ηλεκτροβελονισμός μπορεί να αποκαταστήσει κάποιες από αυτές τις διαταραχές (Stener – Victorin E , Lindholm C , 2004) . Ο Han JS στη μελέτη του το 2004 για τις συχνότητες ηλεκτροβελονισμού και την απελευθέρωση συγκεκριμένων τύπων οπιοειδών πεπτιδίων , επιβεβαίωσε τα

ευρήματα του σε ένα πλήθος χρόνιων παθήσεων , όπως οσφυϊκός πόνος και διαβητική νευροπάθεια . Επιπλέον επαναλαμβανόμενος ηλεκτροβελονισμός ίσως να εμπλέκετε στην απελευθέρωση

εγκεφαλίνης , η οποία υποχρεώνει τους δ- και μ-υποδοχείς στην πρόκληση ανοχή ενάντια σε κεντρική εγκεφαλική ισχαιμία (Xiong LZ , Yang J. et al. 2007) .

Στην τελευταία έρευνα (Clement –Jones V et al . , 1980) διαπιστώνεται αύξηση της σύνθεσης της δυνορφίνης σε ποικίλες καταστάσεις νευροπαθητικού πόνου , που προκαλούνται από βλάβες του νωτιαίου μυελού και τραυματισμό περιφερικών νεύρων . Η μορφίνη βέβαια κατά τρόπο ενδιαφέροντα στερείται ισχυρού

αναλγητικού αποτελέσματος σε νευροπαθητικό πόνο . Δηλαδή από τους τραυματισμούς μειώνεται η δραστηριότητα των νωτιαίων οπιοειδών και του σήματός τους , επομένως αύξηση των δόσεων των εξωγενών οπιοειδών είναι απαραίτητη για την επίτευξη αναλγησίας . Σε έρευνα όμως του 2002 του Hwang BG, Min BI et al , προέκυψε ότι χαμηλής συχνότητας ηλεκτροβελονισμός (2 Hz) στο σημείο Houxi (S 13) για 30 min , ανακουφίστηκαν σημαντικά τα συμπτώματα της μηχανικής αλλοδυνίας . Τα συμπτώματα εμφανίστηκαν στα ποντίκια έπειτα από χειρουργική τομή του δεξιού άνω ραχιαίου κλάδου μεταξύ των S3 και S4 νωτιαίων νεύρων . Ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση μορφίνης (0.5 ή 1.5 mg/kg) επίσης ανακούφισε τα συμπτώματα , με τρόπο δοσοεξαρτώμενο . Και οι δύο παράγοντες χορηγήθηκαν στον ίδιο χρόνο μετά την παρέμβαση (21 μέρες) . Ακόμη όταν χορηγήθηκε ναλοξόνη , αναστολέας των οπιοειδών , η δράση του ηλεκτροβελονισμού μπλοκαρίστηκε , δηλαδή η αναλγητική του δράση οφείλεται στα οπιοειδή . Πάντως συνδυασμένη δράση των δυο παραγόντων δεν οδήγησε σε εμφανή αποτελέσματα συνεργικής δράσης , αλλά ο κάθε παράγοντας χωριστά είχε αποτέλεσμα . Σε έρευνα του 2004 , του Kim JH et al . , εφαρμόστηκε η ίδια τεχνική για την πρόκληση συμπτωμάτων αλλοδυνίας , με την τομή όμως μεταξύ S1 και S2 . Ο ηλεκτροβελονισμός εφαρμόστηκε στο σημείο Zusanli (ST 36) δύο εβδομάδες μετά την επέμβαση , με συχνότητα 2 ή 100 Hz . Στα ποντίκια χορηγήθηκαν ανταγωνιστές των οπιοειδών , οπότε παρατηρήθηκε μείωση του αναλγητικού αποτελέσματος του ηλεκτροβελονισμού . Τα 2Hz προκάλεσαν ισχυρότερο και μακρύτερης διάρκειας αποτέλεσμα από τα 100 Hz . Και οι τρεις υποδοχείς έδειξαν αναλγητική δράση , παρ' όλα αυτά ο ανταγωνιστής των κ-υποδοχέων δεν απέκλεισε τη δράση του ηλεκτροβελονισμού , ενώ η οι

ανταγωνιστές των μ- και δ-υποδοχέων ανέστειλαν σημαντικά την αναλγησία . Τα αποτελέσματα αυτά μαρτυρούν ότι οι μ- και δ-υποδοχείς , και όχι οι κ- , του νωτιαίου μυελού των ποντικών παίζουν ρόλο στην ανακούφιση των συμπτωμάτων της αλλοδυνίας , έπειτα από 2Hz ηλεκτροβελονισμού .

Στις παρακάτω μελέτες θα δούμε αν επιτυγχάνεται ή όχι η επίτευξη αναλγησίας με τη χρήση του ηλεκτροβελονισμού , μέσω της απελευθέρωσης των ενδογενών οπιοειδών και σε ποια μέρη του σώματος .

Ο Wu GC και οι συνεργάτες του το 1995 με τη δουλειά που έκαναν προσπάθησαν να διερευνήσουν το ρόλο των οπιοειδών πεπτιδίων στον υποθάλαμο κατά τον ηλεκτροβελονισμό , καθώς και την επίδρασή τους στην απελευθέρωση νοραδρεναλίνης στην περιοχή αυτή κατά τον ηλεκτροβελονισμό . Βρέθηκε ότι τα επίπεδα της β-ενδορφίνης και της ενγκεφαλίνης αυξάνονται , ενώ τα επίπεδα απελευθέρωσης νοραδρεναλίνης στην περιοχή μειώνονται κατά τον ηλεκτροβελονισμό . Η χορήγηση ναλοξόνης αντέστρεψε σημαντικά την μείωση της ουδό του πόνου και τη μείωση της νοραδρεναλίνης που προκλήθηκε από τον βελονισμό . Η αντιστροφή αυτή ήταν δοσοεξαρτώμενη . Μικροϊοντοφόρηση χρησιμοποιήθηκε επίσης για να μελετήσουμε την επίδραση του βελονισμού . Η παρεμπόδιση της νευρωνικής εκπόλωσης που προκαλείται από τον βελονισμό , είχε άμεση σχέση με τους ευαίσθητους στην ενδορφίνη νευρώνες , και αντιστράφηκε από την μικροϊοντοφόρηση ναλοξόνης . Τα αποτελέσματα συνιστούν ότι η δράση αυτή του ηλεκτροβελονισμού μπορεί να διαμεσολαβείτε από τα οπιοειδή πεπτίδια της περιοχής του υποθάλαμου . (He LF. και συνεργάτες , 1985) . Παρόμοια αποτελέσματα είχαν και οι Vazquez J , Munoz M. et al. , 1995 .

Ο Guo ZL., Moazzami AR και συνεργάτες (2004) , σε παλιότερη έρευνά τους βρήκαν ότι ο ηλεκτροβελονισμός στο σημείο βελονισμού Neiguan-Jianshi (P5-P6) , εμποδίζει τη συμπαθητική ενέργεια και μειώνει τα ενισχυμένα σπλαχνικά καρδιαγγειακά αντανακλαστικά , μέσω της ενγκεφαλίνης ή της β-ενδορφίνης στην πρόσθια κοιλία του εγκεφάλου (rVLM) . Δεν είναι γνωστό αν ο ηλεκτροβελονισμός σε αυτά τα σημεία βελονισμού ενεργοποιεί τους νευρώνες που περιέχουν ενγκεφαλίνη ή β-ενδορφίνη στην rVLM και στη φαιά ουσία (PAG) , που εμπλέκονται στη μείωση στο κεντρικό νευρικό σύστημα της συμπαθητικής δραστηριότητας . Σκοπός λοιπόν της έρευνάς τους που δημοσιεύτηκε το 2004 , είναι η αξιολόγηση της ενεργοποίησης των νευρώνων στην rVLM και στην PAG ,

με την ανίχνευση της ανοσοαντίδρασης c-Fos και να προσδιορίσει την σχέση μεταξύ νουκλεοτιδίου c-Fos και νευρικών δομών που περιέχουν ενγκεφαλίνη ή β-ενδορφίνη σε αυτές τις περιοχές . Για να διασφαλίσουμε την ανίχνευση των κυττάρων που περιέχουν τις ουσίες αυτές , διοχετεύτηκε κολχικίνη (90-100 microg/kg) στον υπαραχνοειδή χώρο των αναισθητοποιημένων γατών , 28-30 ώρες πριν τον ηλε

κτροβελονισμό ή την ψεύτικη παρέμβαση στην ομάδα ελέγχου . Ακολουθώντας τις ιατρικές επεμβάσεις , ο ηλεκτροβελονισμός εφαρμόστηκε στα σημεία P5-P6 για 30 λεπτά . Η ίδια διαδικασία , χωρίς των ηλεκτρικό ερεθισμό, ακολουθήθηκε και στα 5 ζώα της ομάδας ελέγχου . Ο ηλεκτροβελονισμός μείωσε την πίεση του αίματος σε 4 από τις 7 γάτες (5-15 mm Hg) , ενώ στην ομάδα ελέγχου δεν είχαμε καμία αντίδραση . Σώματα νευρώνων που περιέχουν ενγκεφαλίνη βρέθηκαν στην rVLM και σπανιότατα στην PAG , ενώ κυτταρικά σώματα με β-ενδορφίνη δεν αναγνωρίστηκαν σε καμία από τις δυο περιοχές . Συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου , περισσότερη c-Fos ανοσοαντίδραση , εντοπισμένη εγγύς των ιών που περιέχουν ενγκεφαλίνη ή β-ενδορφίνη , παρατηρήθηκε στην rVLM και στην πλαγιοπρόσθια PAG (vl PAG) στα ζώα με τον βελονισμό . Επιπλέον οι νευρώνες που αλληλεπίδρασαν με τη c-Fos και την ενγκεφαλίνη στην rVLM ήταν σημαντικά αυξημένα στα ζώα αυτά (P<0,05). Τα δεδομένα αυτά φανερώνουν ότι ο ηλεκτροβελονισμός στα σημεία P5-P6 ενεργοποιεί τους νευρώνες στην rVLM και την vl PAG . Αυτοί οι ενεργοποιημένοι νευρώνες περιέχουν ενγκεφαλίνη στην rVLM , και πολύ πιθανόν αλληλεπιδρούν με νευρικές ίνες που έχουν ενγκεφαλίνη και β-ενδορφίνη και στην rVLM και την vl PAG . Τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής παρέχουν τα πρώτα ανατομικά στοιχεία που δείχνουν ότι ο ηλεκτροβελονισμός στα σημεία P5-P6 έχει την ικανότητα να επηρεάζει τις νευρωνικές δομές (σώμα του νευρώνα , άξονας ή δενδρίτες) που περιέχουν ενγκεφαλίνη και β-ενδορφίνη σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου . Αυτοί οι νευρώνες πιθανώς σχηματίζουν το υπόστρωμα για τον επίδραση του ηλεκτροβελονισμού στην ενίσχυση των συμπαθητικών καρδιαγγειακών αντανακλαστικών .

Οι Huang C, Long H. Το και συνεργάτες (2004) προσπάθησαν να διαπιστώσουν αν η κεταμίνη , μη ανταγωνιστική του ανταγωνιστή του υποδοχέα NMDA , εμπλέκεται στην αναλγησία του ηλεκτροβελονισμού , όπως και αν εμποδίζει ή καθυστερεί την ανάπτυξη ανοχής με το χρόνο στα 100 Hz σε

φυσιολογικά ποντίκια . Βρήκαν ότι υπάρχει κάποια σχέση , κάτι που μπορεί να ενισχύσει την αποτελεσματικότητα του ηλεκτροβελονισμού στο χρόνιο πόνο όταν εμφανίζεται ανάπτυξη ανοχής . Κάτι παρόμοιο επιχείρησαν και οι Tian JH, Zhang W και συνεργάτες (1998) , με τη διερεύνηση της σχέσης της ενδογενούς ορφανίνης FQ , στην ανοχή στη χορήγηση μορφίνης και την αποτελεσματικότητα του ηλεκτροβελονισμού στην αναλγησία . Κατέληξαν στο ότι η FQ παίζει ρόλο στην ανάπτυξη ανοχής μετά από χρόνια χορήγηση μορφίνης και ότι ανταγωνίζεται τη δράση του

ηλεκτροβελονισμό στον εγκέφαλο , αλλά ισχυροποιεί τη δράση του στο νωτιαίο μυελό .

Ο Fukazawa Y. και οι συνεργάτες του (2005) προσπάθησαν να διαπιστώσουν σε έρευνα στα αρσενικά ποντίκια Sprague-Dawley τη σχέση μεταξύ της αναλγησίας από EA και ενός ενδογενούς αναλγητικού συστήματος . Ο ηλεκτροβελονισμός εφαρμόστηκε στο σημείο βελονισμού ST-36 για 45 λεπτά και η ουδό του πόνου με το τεστ της απόσυρσης των πίσω ποδιών . Ο ηλεκτροβελονισμός σημείωσε χαρακτηριστική αύξηση της ουδό του πόνου , και οι αναλγητικές του ιδιότητες αναστράφηκαν τελείως από τη ναλοξόνη (5 mg/kg) , ισχυρό ανταγωνιστή των οπιοειδών . Η αναλγητική επίδραση από την χορήγηση υποδόρια μορφίνης (7 mg/kg) που ακολούθησε τον ηλεκτροβελονισμό ήταν σημαντικά μικρή . Η μείωση του αναλγητικού αποτελέσματος της μορφίνης ήταν αντιστρόφως ανάλογη του χρόνου που μεσολαβούσε από το τέλος του ηλεκτροβελονισμού και της ένεσης της μορφίνης , και τα αποτελέσματα δεν ήταν ορατά 120 min έπειτα από την εφαρμογή . Η αναλγητική επίδραση της i.t μορφίνης (10 μg) , αλλά όχι και της i.c.v (25 μg) , που ακολούθησε τον ηλεκτροβελονισμό ήταν επίσης μειωμένη . Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η μείωση του αναλγητικού αποτελέσματος της μορφίνης , έπειτα από ηλεκτροβελονισμό συνδέεται στενά με την ενεργοποίηση ενός αναλγητικού συστήματος από αυτών . Επίσης ότι ο νωτιαίος μυελός διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση του ενδογενούς αναλγητικού συστήματος . Κάτι παρόμοιο , για το εγκεφαλονωτιαίο υγρό , διαπιστώθηκε και στην έρευνα των Ho WK. και Wen HL. το 1989 , που πραγματοποιήθηκε σε δεκατρείς ασθενείς με πόνο από διάφορες αιτίες .

Σε άλλη έρευνα ο στόχος ήταν να διερευνηθεί η πιθανότητα ο ηλεκτροβελονισμός να προκαλεί την απελευθέρωση των ενδογενών οπιοειδών . Σε ποντίκια προκλήθηκε τοπική φλεγμονή σε ένα από τα πίσω πόδια . Η αλλαγή στη

συμπεριφορά του πόνου μετρήθηκε με την απόσυρση των πίσω ποδιών έπειτα από ένα επιβλαβές θερμικό ερέθισμα (PWL) . Μετά από πέντε ημέρες , στα ποντίκια έγινε ένεση αλάτων ή ανταγωνιστών των οπιοειδών στο φλεγμένο πόδι , και ακολούθησε 30 Hz ηλεκτροβελονισμός , 2mA και 0,1 ms , στο σημείο GB30 για 30 λεπτά . Στην ομάδα ελέγχου οι βελόνες τοποθετήθηκαν στο ίδιο σημείο , αλλά χωρίς ηλεκτρικό ερεθισμό . Τα ποντίκια που έλαβαν ηλεκτροβελονισμό είχαν μεγαλύτερο χρόνο απόσυρσης (PWL) , σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου , από 30 λεπτά μέχρι και τρεις ώρες μετά των ηλεκτροβελονισμό . Ενδοφλέβια , αλλά όχι ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση ναλοξόνης , περιόρισε το αναλγητικό αποτέλεσμα στα 30 λεπτά έπειτα από τον ηλεκτροβελονισμό . Ενδοφλέβια χορήγηση αντισωμάτων

έναντι της β-ενδορφίνης και αναστολέα της απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης , επίσης μείωσε το χρόνο απόσυρσης (PWL) στα ποντίκια που έλαβαν ηλεκτροβελονισμό . Τα δεδομένα αυτά συνιστούν ισχυρά ότι τα περιφερικά οπιοειδή απελευθερώνονται από τον ηλεκτροβελονισμό στην περιοχή της φλεγμονής (Zhang GG , Yu C. et al. , 2005) .

Σε μελέτη του 2006 των Kim SK, Moon HJ. και των συνεργατών , εξετάστηκε το αναλγητικό αποτέλεσμα του βελονισμού με αυτόματη περιστροφή των βελόνων (ACRA) , σε 4 διαφορετικές διεγερτικές συνθήκες , $90^{\circ} + 1 \text{ Hz}$, $90^{\circ} + 1/4 \text{ Hz}$, $360^{\circ} + 1 \text{ Hz}$ και $360 + 1/4 \text{ Hz}$ στα ποντίκια Sprague-Dawley . Η απόσυρση της ουράς από εκπομπή θερμικού βλαπτικού ερεθίσματος σε ελαφρώς αναισθητοποιημένα ποντίκια μετρήθηκε πριν και 15 λεπτά από την εφαρμογή του ACRA στο σημείο βελονισμού Zusanli (ST 36) . Η εφαρμογή του ACRA , με όλες τις παραπάνω μορφές είχε ισχυρότερο αναλγητικό αποτέλεσμα από τον απλό ηλεκτροβελονισμό , αλλά μόνο η μορφή $90^{\circ} + 1/4 \text{ ACRA}$ είχε σημαντικά στατιστικό αποτέλεσμα έναντι του απλού βελονισμού ($P < 0.01$) . Επιπλέον , η αναλγησία της μορφής αυτής αντιστράφηκε από την χορήγηση προ της θεραπείας ναλοξόνης (2mg/kg, i.p.) . Επομένως η μορφή αυτή έχει ισχυρό αναλγητικό αποτέλεσμα στα ποντίκια , το οποίο προκαλείται από το ενδογενές οπιοειδές σύστημα .

Βέβαια υπάρχουν και έρευνες που δεν καταλήγουν σε άμεση σχέση του ηλεκτροβελονισμού με τα ενδογενή οπιοειδή . Οι Bossut DF. και Mayer DJ. σε έρευνά τους το 1991 υποστηρίζουν ότι η δράση του ηλεκτροβελονισμού στα ποντίκια έχει μια πολυσύνθετη επίδραση που μπορεί να οφείλεται και σε κατάλληλους περιβαλλοντικούς παράγοντες . Ο Lee DZ και Sun AY το 1984 , κατέληξαν έπειτα από την μελέτη του συστήματος ($\text{Na}^{+} + \text{K}^{-}$) ATPase στο ότι η

αναλγησία του ηλεκτροβελονισμού μπορεί να εμπλέκει και κάποιον άλλον νευροδιαβιβαστικό μονοπάτι εκτός των οπιοειδών .

2) ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΟΣ ΗΛΕΚΤΡΙΚΟΣ ΝΕΥΡΙΚΟΣ ΕΡΕΘΙΣΜΟΣ (TENS) ΚΑΙ ΕΝΔΟΓΕΝΗ ΟΠΙΟΕΙΔΗ

Όπως στον ηλεκτροβελονισμό , έτσι και στο TENS οι διάφορες συχνότητες (υψηλές ή χαμηλές) έχουν διαφορετική επίδραση στους υποδοχείς των ενδογενών οπιοειδών , και σε περίπτωση χορήγησης κάποιου αναστολέα τους , το υψίσυχο ή χαμηλόσυχο TENS έχει αποτέλεσμα ή όχι .

Σε έρευνα το TENS εφαρμόστηκε σε 37 ασθενείς , χωρισμένους σε τρία γκρουπ 10 ασθενών και ένα των 7 , για 30 λεπτά . Τα δύο γκρουπ έλαβαν χαμηλής συχνότητας ρεύμα (2 Hz) και τα άλλα δύο υψηλή (100Hz) . Έγινε λήψη δείγματος εγκεφαλονωτιαίου υγρού (CSF) πριν και μετά την διέγερση . Στα δείγματα έγινε ανάλυση της ανοσοαντίδρασης των οπιοειδών πεπτιδίων , της μετεγκεφαλίνης από την προεγκεφαλίνη και της α-δυνορφίνης από την προδυνορφίνη . Το χαμηλής συχνότητας TENS που εφαρμόστηκε στο χέρι και το πόδι , οδήγησε σε αξιοσημείωτη αύξηση (367 % , $P < 0,05$) της ανοσοαντίδρασης της μετεγκεφαλίνης , αλλά όχι της α-δυνορφίνης , ενώ το υψηλής συχνότητας σημείωσε αύξηση κατά 49% στην ανοσοαντίδραση της α-δυνορφίνης ($P < 0.01$) , αλλά όχι της μετεγκεφαλίνης . Αυτά είναι τα πρώτα αποτελέσματα στον άνθρωπο ότι τα 2 και τα 100Hz περιφερικής διέγερσης προκαλούν διαφορετική απελευθέρωση πεπτιδίων από την προεγκεφαλίνη και τη προδυνορφίνη αντίστοιχα (Hans JS , Chen XH , Sun SL , 1991) .

Σε παρόμοια μελέτη του 1999 , όπου διερευνήθηκε ο ρόλος των μ - , δ - και κ -υποδοχέων στην αναλγησία που παράγεται από τα υψηλής και χαμηλής συχνότητας TENS , έπειτα από χορήγηση με μικροδιάλυση ναλοξόνης , ανταγωνιστή των οπιοειδών , στο νωτιαίο μυελό βρέθηκε ότι : 1) χαμηλή δόση ναλοξόνης , επιλεκτικά για τους μ -υποδοχείς , απέκλεισε την αναλγησία από τα χαμηλής συχνότητας TENS , ενώ υψηλή δόση ναλοξόνης , η οποία επίσης μπλόκαρε τους δ - και κ -υποδοχείς , εμπόδισε την αναλγησία από τα υψηλής συχνότητας TENS . 2) Νωτιαίος αποκλεισμός των δ -υποδοχέων , με δοσοεξαρτώμενο τρόπο , εμπόδισε την αναλγησία από τα υψηλής συχνότητας TENS . 3) Αντίθετα ο αποκλεισμός των κ -υποδοχέων δεν είχε καμία επίδραση στην αναλγησία και των δύο συχνοτήτων . Κατά συνέπεια τα χαμηλής συχνότητας TENS προκαλούν αναλγησία μέσω των μ -υποδοχέων και τα υψηλής μέσω των δ -υποδοχέων στο νωτιαίο μυελό (Sluka KA , Deacon M et al.) .

Σε έρευνα του 2001 , με παρόμοια μεθοδολογία , σκοπός ήταν να διαπιστωθεί η οπιοειδής αναλγησία έπειτα από χαμηλόσυχα και υψηλόσυχα TENS , με τη συμμετοχή του προμήκη μυελού . Χορηγήθηκαν επίσης και ανταγωνιστές των οπιοειδών (των μ - και δ -υποδοχέων) . Η χορήγηση ναλοξόνης στον προμήκη μυελό απέκλεισε την αναλγησία από τη χαμηλή συχνότητα (4Hz) , ($p < 0.001$) , αλλά όχι από τα 100 Hz ($p > 0.05$) . Σε αντίθεση η ναλτριντόλη απέκλεισε την αναλγησία των 100 Hz ($p < 0.05$) , αλλά όχι των 4Hz ($p > 0.05$) . Η αναλγησία που παράγεται από τους μ -υποδοχείς και τους δ -υποδοχείς εμποδίζεται επιλεκτικά από την ναλοξόνη ($p < 0.05$) και την ναλτριντόλη ($p < 0.05$) , αντίστοιχα . Κατά συνέπεια η ναλοξόνη και η ναλτριντόλη που χρησιμοποιούνται στην έρευνα αυτή αποκλείουν τους μ -υποδοχείς και δ -υποδοχείς αντίστοιχα , και ως εκ τούτου συνάγεται ότι τα χαμηλής και υψηλής συχνότητας TENS προκαλούν αναλγησία με την ενεργοποίηση των μ - και δ -υποδοχέων αντίστοιχα , στον προμήκη μυελό (Karla A , Urban MO , Sluka KA) .

Κάποιες έρευνες στη βιβλιογραφία συσχετίζουν τη δράση του TENS με αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα . Σκοπός της παρακάτω έρευνας ήταν να διαπιστώσει τα αποτελέσματα του χαμηλόσυχνου TENS (10 Hz) και του υψηλόσυχνου (130 Hz) στην υπεραλγησία και το οίδημα , μετά τη χορήγηση καραγενίνης στο πόδι των ποντικών . Μετά την πρόκληση της φλεγμονής και οι δύο μορφές εφαρμόστηκαν στην περιοχή για 20 λεπτά . Μετρήθηκε το οίδημα και τα αποτελέσματα του TENS με την μέθοδο της φυγής ή της απόσυρσης των ποδιών . Και οι δύο μορφές εμπόδισαν στο 100 % την υπεραλγησία , αλλά δεν επηρέασαν το οίδημα . Πάντως η χαμηλή

συχνότητα παρουσίασε μεγαλύτερης διάρκειας αποτελέσματα , συγκριτικά με την υψηλή . Στα ζώα που χορηγήθηκε ναλτρεξόνη έδειξαν αντιστροφή της αναλγησίας που προκαλείται από τη χαμηλή , αλλά όχι από την υψηλή συχνότητα . Παρόλο που τα αποτελέσματα μας δεν δείχνουν αντιφλεγμονώδη δράση του TENS , επιβεβαιώνουν συμμετοχή του ενδογενούς οπιοειδούς συστήματος στην αναλγησία που προκαλείται από τη δράση του χαμηλόσυχνου TENS (Resende MA , Sabino GG et al. 2004) .

Το 1981 σε έρευνα σε 13 ασθενείς χωρίς προβλήματα πόνου , μελετήθηκε η δράση του TENS και η απελευθέρωση β-ενδορφίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό . Τα αποτελέσματα έδειξαν μια χρονοεξαρτώμενη αύξηση της β-ενδορφίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό , συνιστώντας τα αναλγητικά αποτελέσματα της θεραπείας μπορεί να οφείλονται στην ενεργοποίηση του ενδογενούς οπιοειδούς συστήματος , ανεξάρτητα από την κλινική κατάσταση του ασθενούς (Salar G, Job I et al) .

Στα ίδια αποτελέσματα καταλήγει και μια μελέτη του 1984 , σε 31 υγιείς εθελοντές , όπου όμως δοκιμάστηκε και η διαφορά της απελευθέρωσης β-ενδορφίνης στο πλάσμα από την εφαρμογή χαμηλής και υψηλής συχνότητας TENS . Ενώ διαπιστώθηκε διαφορά στις ομάδες εφαρμογής του TENS σε σχέση με την ομάδα ελέγχου , δεν διαπιστώθηκε σημαντική απόκλιση μεταξύ των δύο ομάδων ως προς την απελευθέρωση β-ενδορφίνης στους υγιείς εθελοντές (Hughes GS , Lichstein PR et al.) .

Η έρευνα του Facchinetti F. και των συνεργατών του το 1984 , έγινε μετά την εφαρμογή TENS 85 Hz σε υγιείς εθελοντές και placebo διέγερσης σε ομάδα ελέγχου , μέτρηση της β-λιποτροπίνης , β-ενδορφίνης , ACTH , και αλλαγές στα επίπεδα κορτιζόλης , ταυτόχρονα με το κατώτερο όριο του αντανακλαστικού κάμψης . Το τελευταίο , όπως και τα επίπεδα β-ενδορφίνης και β-λιποτροπίνης αυξήθηκαν μόνο στη ομάδα του TENS , άρα η αναλγησία έπειτα από τη διέγερση οφείλεται στην εμπλοκή του ενδογενούς οπιοειδούς συστήματος .

Σε ενενήντα ασθενείς με σύνδρομο χρόνιου πόνου οργανικής αιτιολογίας , εφαρμόστηκε TENS υψηλής συχνότητας . Τα επίπεδα στο νωτιαίο υγρό της ενδορφίνης , της ανοσοαντίδρασης της ουσίας P (SPLI) , και των μεταβολιτών μονοαμίνης 5-HIAA , HVA και MOPEG μετρήθηκαν πριν και μετά από μια εβδομάδα καθημερινής θεραπείας . Επιπλέον καθορίστηκαν τα αναλγητικά αποτελέσματα . Τα θεραπευτικά αποτελέσματα μετρήθηκαν έπειτα από 30 μέρες και

3 μήνες θεραπείας. Οι ασθενείς με αρχικά χαμηλά επίπεδα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ενδορφίνης, χαμηλότερο από αυτό που παρατηρήθηκε στους υγιείς εθελοντές, έτειναν να έχουν την καλύτερη ανταπόκριση στο TENS. Υπήρξε σημαντική αύξηση της ενδορφίνης-1 και του SPLI, περισσότερο εμφανής στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία. Δεν υπήρξαν σημαντικές αλλαγές στους παράγοντες 5-HIAA, HVA και MOPEG. Οι διαφορές μεταξύ των πασχόντων και μη ήταν στατιστικά σημαντικές. Επιβεβαιώνοντας παλιότερες έρευνες, η θεραπεία προκάλεσε αλλαγές στις μετρήσεις του πόνου, που έδειξαν σημαντικά θετική συσχέτιση με την αύξηση της ενδορφίνης-1 στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Τα αποτελέσματα συνιστούν επίσης ότι το υψηλής συχνότητας TENS προκαλεί αλλαγές στο ενδορφινεργικό, σεροτονινεργικό και πιθανόν στο σύστημα της ουσίας P (Almay BG, Johansson F et al, 1985).

Η δράση του TENS έδειξε ότι μειώνει την αναλγησία στα ποντίκια, μετά από το τεστ απόσυρσης ουράς από υγρασία. Η ιδανική διάρκεια του ερεθισμού ήταν τα 30 λεπτά, κατά τη διάρκεια των οποίων σημειώθηκε μια αργή αρχή αναλγησίας. Η

αναλγησία διατηρήθηκε μετά το πέρας της διέγερσης κατά περίπου 200 λεπτά, και καμία ένδειξη ανάπτυξης ανοχής στην ηλεκτροδιέγερση δεν σημειώθηκε στη διάρκεια των 5 ημερησίων συνεδριών. Το αναλγητικό αποτέλεσμα του TENS επηρεάστηκε από τη χορήγηση ναλοξόνης, κάτι που υποδηλώνει ότι η αναλγησία εμπιέχει στοιχεία ενδογενών οπιοειδών (Skolnick M, Wilson OB, Hamolton RF et al., 1989).

Η επίδραση του TENS είτε σε σημείο βελονισμού, είτε σε δερμοτόμιο που σχετίζεται με τη χειρουργική τομή, προκαλεί συγκρίσιμη μείωση στην απαίτηση για οπιοειδή μετά το χειρουργείο και στις παρενέργειές τους. Όμως η επίδραση των διαφόρων συχνοτήτων TENS στην μετεγχειρητική θεραπεία για αναλγησία δεν είχε ακόμη μελετηθεί. Εκατό γυναίκες που υποβλήθηκαν σε σοβαρές γυναικολογικές επεμβάσεις, με συγκεκριμένη τεχνική γενικής αναισθησίας εντάχθηκαν στην έρευνα και τυχαιοποιήθηκαν σε τέσσερις ομάδες: ομάδα I – αναλγησία ελεγχόμενη από τον ασθενή (PCA) και ψυτο-TENS, χωρίς διέγερση, ομάδα II – PCA και χαμηλής συχνότητας TENS (2Hz), ομάδα III - PCA και υψηλής συχνότητας TENS (100Hz), ομάδα IV – PCA και συνδυασμός συχνοτήτων (2 και 100Hz). Η συσκευή PCA ρυθμίστηκε να παρέχει 2 - 3 mg μορφίνης ενδοφλέβια, με χρόνο κλειδωμένο για εξωτερική παρέμβαση στα 10 λεπτά. Η συσκευή του TENS χρησιμοποιήθηκε κάθε δύο ώρες κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η αναλογική οπτική κλίμακα των 100mm χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση του πόνου, της νάρκωσης, της κούρασης και της

ναυτίας μετά από συγκεκριμένες παρεμβάσεις μετά το χειρουργείο . Η μεικτή μορφή TENS μείωσε την απαίτηση για μορφίνη κατά 53% σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου . Η χαμηλή και υψηλή συχνότητα μείωσαν τις απαιτήσεις κατά 32% και 35% αντίστοιχα . Και οι τρεις μορφές του TENS μείωσαν την διάρκεια της PCA , όπως και τη ναυτία , τη ζαλάδα και τη φαγούρα . Επομένως το TENS μειώνει μετεγχειρητικά την απαίτηση για οπιοειδή αναλγησία , καθώς και τις παρενέργειες τους όταν εφαρμόζεται συμπληρωματικά με την PCA έπειτα από εγχειρήσεις κάτω κοιλίας . Η εφαρμογή μεικτής συχνότητας TENS έχει ελαφρώς καλύτερη μείωση στη ζήτηση οπιοειδών από ότι η κάθε μια συχνότητα χωριστά (Hamza MA , White PF et al. , 1999) . Σε παρόμοια αποτελέσματα καταλήγει και μια άλλη έρευνα του 1998 του Chen L. και των συνεργατών του , στην οποία όμως διερευνήθηκε και το αν το απλό TENS σε κάποιο σημείο του σώματος ή το TENS σε σημείο βελονισμού ή σε συναφές με την τομή δερμοτόμιο έχουν καλύτερα αναλγητικά αποτελέσματα . Το δείγμα ήταν 100 γυναίκες με χειρουργείο ολικής υστερεκτομής ή μυομεκτομής . Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων διαδραματίζει σημαντικό ρόλο

στην αποτελεσματικότητα του TENS να μειώσει την απαίτηση για οπιοειδή αναλγησία στη μετεγχειρητική περίοδο . Η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων σε δερμοτόμιο συναφές του χειρουργείου ή στο σημείο βελονισμού Zusanli είναι το ίδιο αποτελεσματικά , ενώ και τα δύο είναι αποτελεσματικότερα από τη διέγερση οποιασδήποτε άλλης περιοχής που δε σχετίζεται με την τομή .

Διερευνήθηκαν τα αποτελέσματα του TENS και της χορήγησης φεντολαμίνης , ενός μη ειδικού α-αδρενεργικού ανταγωνιστή , στη μηχανική αλλοδυνία και την υπεραλγησία στο ψυχρό στα ποντίκια με τραυματισμό νεύρου . Η μηχανική αλλοδυνία και η υπεραλγησία στο ψυχρό εκτιμήθηκαν με τη μέτρηση της συχνότητας της απόσυρσης των πίσω ποδιών (PWF) και της διάρκειας της απόσυρσης των ποδιών από ψυχρό έδαφος (PLD) αντίστοιχα . Έπειτα από μονόπλευρο νευρικό τραυματισμό και το PWF και το PLD αυξήθηκαν στο τραυματισμένο άκρο . Η εφαρμογή χαμηλής συχνότητας και υψηλής έντασης TENS στο μέλος αυτό , μείωσε την PWF , ενώ δεν είχε καμία επίδραση στην PLD . Η ναλοξόνη αντέστρεψε τα αποτελέσματα αυτά του TENS . Ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση φεντολαμίνης μείωσε την αυξημένη από το τραύμα PLD , ενώ δεν επηρέασε την PWF . Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το TENS, το οποίο ενεργοποιεί το ενδογενές οπιοειδές σύστημα , παράγει ένα αναλγητικό αποτέλεσμα , το οποίο

σχετίζεται με το αν ο πόνος μεσολαβείται ή όχι από μια συμπαθητική δραστηριότητα (Nam TS , Choi Y et al., 2001).

Βέβαια τη δεκαετία του '80 υπήρξαν έρευνες που απέδιδαν τα αποτελέσματα του TENS σε άλλους παράγοντες και όχι άμεσα στην ενεργοποίηση του ενδογενούς οπιοειδούς συστήματος . Η μελέτη των O' Brien WJ και συνεργατών , το 1984 , δεν βρήκε καμία διαφορά στα επίπεδα της β-ενδορφίνης στο αίμα των συμμετεχόντων . Η θεραπεία έγινε σε 42 τυχαιοποιημένα χωρισμένους εθελοντές σε τρία γκρουπ , στα οποία εφαρμόστηκε συμβατικό TENS 80Hz , καθόλου TENS και χαμηλής συχνότητας 2 Hz TENS . Οι μετρήσεις έγιναν πριν , κατά τη διάρκεια και 17 λεπτά μετά τη θεραπεία . Η τυφλή χορήγηση ναλοξόνης δεν επηρέασε τα αποτελέσματα . Οι όποιες αλλαγές αποδόθηκαν στην διαδικασία επιλογής των ασθενών . Ο Lee KH και συνεργάτες , το 1985 , σε μελέτη σε ζώα κατέληξαν ότι η δράση του TENS στο νωτιαιοθλαμικό δίκτυο δεν σχετίζεται με την ανάμειξη των ενδογενών οπιοειδών ουσιών , αλλά με άλλους μηχανισμούς .

Το 1983 ο Freeman TB και συνεργάτες , θέλησαν να διαπιστώσουν αν η χορήγηση ναλοξόνης επηρεάζει τα θετικά αναλγητικά αποτελέσματα από τη θεραπεία με TENS σε ασθενείς με χρόνιο πόνο . Κατέληξαν ότι η χορήγηση ναλοξόνης δεν

μείωσε την αναλγησία στους ασθενείς αυτούς , άρα η αναλγησία που προκαλεί το TENS δεν οφείλεται πιθανώς στο ενδογενές οπιοειδές σύστημα . Σε παρόμοια έρευνα το 1981 , του Abram SE και συνεργατών , όπου μελετήθηκαν 85 ασθενείς με χρόνιο πόνο , οι οποίοι ανακουφίστηκαν συστηματικά από TENS χαμηλής έντασης και υψηλής συχνότητας και στους οποίους χορηγήθηκε τυφλά ναλοξόνη , δεν επήλθε αντιστροφή των αποτελεσμάτων . Πράγμα που σημαίνει ότι η δράση του συγκεκριμένου TENS προκαλεί αναλγησία , που όμως δεν σχετίζεται με τη δράση των ενδογενών οπιοειδών .

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Κλείνοντας λοιπόν την ανασκόπηση μας σχετικά με την σχέση της ηλεκτροθεραπείας και της ενεργοποίησης του ενδογενών μηχανισμών ελέγχου του πόνου , πιο συγκεκριμένα του ενδογενούς οπιοειδούς συστήματος , καταλήγουμε ότι υπάρχει σύνδεση , με τα αναλγητικά αποτελέσματα να είναι σημαντικά , κάτι που για το σύγχρονο άνθρωπο αποτελεί άλλο ένα μη φαρμακευτικό και σίγουρα χωρίς παρενέργειες « όπλο » στην αντιμετώπιση συμπτωμάτων πόνου που τον ταλαιπωρούν και δυσκολεύουν την καθημερινότητά του .

Από τις μορφές της ηλεκτροθεραπείας όπως είδαμε ο ηλεκτροβελονισμός και ο διαδερμικός νευρικός ηλεκτρικός ερεθισμός σχετίζονται με την πρόκληση αναλγησίας , από την ενεργοποίηση του ενδογενούς οπιοειδούς συστήματος . Η αναλγησία αφορά πληθώρα παθήσεων , τόσο οξέος όσο και χρόνιου πόνου, όπως φλεγμονές , αρθρίτιδες , οσφυϊκούς πόνους , πόνους χειρουργείων , ακόμη και νευροπαθητικούς πόνους .

Η ενεργοποίηση συγκεκριμένων οπιοειδών ουσιών έχει να κάνει με την συχνότητα του ερεθίσματος που εφαρμόζεται . Διαφορετικές ουσίες απελευθερώνονται από τις υψηλές συχνότητες (100 – 120 Hz) και διαφορετικές από τις χαμηλές (2 – 40 Hz) , ανάλογα με το ποίοι υποδοχείς οπιοειδών διεγείρονται κάθε φορά .

Ακόμη η δράση των δύο αυτών μορφών ηλεκτροθεραπείας έχει να κάνει και με την περιοχή της εφαρμογής των ηλεκτροδίων . Αυτά πρέπει να εφαρμόζονται σε δερμοτόμια ή σημεία βελονισμού που να σχετίζονται με το αίτιο του πόνου , ώστε να υπάρχει επίδραση και τελικά αναλγησία . Βέβαια είδαμε ότι η απελευθέρωση των ουσιών γίνεται σε πολλές περιοχές τόσο του εγκεφάλου , όσο και του νωτιαίου μυελού , πράγμα που ενισχύει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας .

Η διάρκεια της εφαρμογής δεν φαίνεται να παίζει ουσιαστικό ρόλο στα αποτελέσματα , ενώ η συχνότητα της εφαρμογής και η μακροχρόνια χρήση σε λίγες έρευνες φαίνεται να σχετίζεται με την ανάπτυξη ανοχής ως προς τα αναλγητικά αποτελέσματα . Σε κάθε περίπτωση πάντως η διάρκεια πρέπει να είναι τόση όσο πιστεύει ο κάθε ασθενείς ότι έχει κάποια αναλγητικά αποτελέσματα στην περίπτωση του, γιατί ας μην ξεχνάμε ότι θεραπεύουμε άτομα και όχι ασθένειες .

Η επίτευξη αναλγησίας των δυο αυτών μορφών ηλεκτροθεραπείας φαίνεται ότι επιτυγχάνεται μέσω της ενεργοποίησης των ενδογενών οπιοειδών ουσιών στα

διάφορα σημεία του Κεντρικού και Περιφερικού Νευρικού Συστήματος , είτε με την απευθείας ενεργοποίηση των υποδοχέων τους , είτε μέσω της απελευθέρωσης των πρόδρομων ουσιών για το σχηματισμό τους .

Βέβαια η χορήγηση συγκεκριμένων ουσιών , που ανταγωνίζονται τη δράση των υποδοχέων των οπιοειδών , μεταβάλλει αρνητικά τα αποτελέσματα της θεραπείας . Η αντιστροφή αυτή φαίνεται να είναι ανάλογη της δόσης της ουσίας που χορηγείται κάθε φορά . Άλλες ουσίες , όπως η ναλοξόνη έχουν επίδραση συνολικά στους υποδοχείς των οπιοειδών (μ- ,δ- ,κ-υποδοχείς) , ενώ κάποιες άλλες εμφανίζουν εκλεκτική αναστολή , οπότε η δράση του ερεθισμού εξαρτάται από την συχνότητα που εφαρμόζεται και το ποια ουσία απελευθερώνεται .

Στις έρευνες που δεν αναδείχθηκε σχέση των υπό εξέταση παραγόντων , πιθανώς να έγιναν μεθοδολογικά σφάλματα στην πορεία της έρευνας και στην εξαγωγή των αποτελεσμάτων . Η παλαιότητά τους βέβαια , η έλλειψη διαγνωστικών μέσων και η μη επαρκής νευροφυσιολογική γνώση όπως σήμερα , ίσως εξηγούν εν μέρει πάλι τα αρνητικά αποτελέσματα .



Επομένως , όπως σε κάθε επιστημονικό πεδίο , η συνέχιση της έρευνας είναι απαραίτητη, για την καλύτερη τεκμηρίωση των έως τώρα γνώσεών μας γύρω από το θέμα που διαπραγματευτήκαμε , αλλά επίσης και την ανάπτυξη νέων παραμέτρων που σχετίζονται με αυτό , όπως η δράση των κανναβινοειδών σε σχέση με την ηλεκτροθεραπεία , όπου τα δεδομένα δεν είναι επαρκή . Σε μια εποχή μάλιστα που η στατιστική , τα απεικονιστικά μέσα και η μελέτη γύρω από την νευροφυσιολογία συνεχώς είναι σε άνθηση , ο τομέας της έρευνας αποκτά πιο χρήσιμα και αξιόπιστα εργαλεία .


Σε κάθε περίπτωση πάντως , με τα έως τώρα δεδομένα , τα αναλγητικά αποτελέσματα της ηλεκτροθεραπείας είναι ενθαρρυντικά και οπωσδήποτε δεν πρέπει να παραγνωρίζεται η αξία της . Στόχος βέβαια είναι η ανακούφιση του ατόμου που πονάει και υποφέρει , με την ολοένα και μεγαλύτερη υιοθέτηση φυσικών τρόπων και μεθόδων , κατά το δυνατόν πιο ανώδυνων και με μικρότερες παρενέργειες , όπως η ηλεκτροθεραπεία . Έτσι εξασφαλίζεται καλύτερη ποιότητα ζωής για τον άνθρωπο που πάσχει και ευημερία ατομική και κοινωνική.









ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ


1. Σημειώσεις Μεταπτυχιακού Προγράμματος Αντιμετώπισης του Πόνου
2. Αργύρα Ε , Βαδαλούκα Α. , Σιαφάκα Ι , Αναστασίου Ε , Παπαδόπουλος Γ. : Αντιμετώπιση οξέος και χρόνιου πόνου , Ιωάννινα 2006.
3. Φραγκοράπτης Ε. , Εφαρμοσμένη Ηλεκτροθεραπεία , Θεσσαλονίκη Αύγουστος 1994 .
4. Shen J., J Altern Complement Med. 2001;7 Suppl 1:S121-7, Research on the neurophysiological mechanisms of acupuncture: review of selected studies and methodological issues.
5. Radhakrishnan R, Sluka KA, Pain. 2005 Oct;6(10):673-80, Deep tissue afferents, but not cutaneous afferents, mediate transcutaneous electrical nerve stimulation-Induced antihyperalgesia.
6. Han JS, Neurosci Lett. 2004 May 6;361(1-3):258-61 , Acupuncture and endorphins.
7. Kalra A , Urban MO, Sluka KA, J Pharmacol Exp Ther. 2001 Jul;298(1):257-63 , Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS).
8. Kim JH, Min BI, Na HS, Park DS, Brain Res. 2004 Feb 20;998(2):230-6 , Relieving effects of electroacupuncture on mechanical allodynia in neuropathic pain model of inferior caudal trunk injury in rat: mediation by spinal opioid receptors.
9. Chen XH, Han JS., Eur J Pharmacol. 1992 Feb 11;211(2):203-10 , All three types of opioid receptors in the spinal cord are important for 2/15 Hz electroacupuncture analgesia.
10. Salar G, Job I, Mingrino S, Bosio A, Trabucchi M. , Pain. 1981 Apr;10(2):169-72 ,Effect of transcutaneous electrotherapy on CSF beta-endorphin content in patients without pain problems.
11. Zhang GG, Yu C, Lee W, Lao L, Ren K, Berman BM., Explore (NY). 2005 Sep;1(5):365-71 , Involvement of peripheral opioid mechanisms in electroacupuncture analgesia.

12. Chen XH, Geller EB, Adler MW, Pharmacol Exp Ther. 1996 May;277(2):654-60 , Electrical stimulation at traditional acupuncture sites in periphery produces brain opioid-receptor-mediated antinociception in rats.
13. Zhang RX, Lao L, Wang L, Liu B, Wang X, Ren K, Berman BM , Brain Res. 2004 Sep 10;1020(1-2):12-7 , Involvement of opioid receptors in electroacupuncture-produced anti-hyperalgesia in rats with peripheral inflammation.
14. Fukazawa Y, Maeda T, Hamabe W, Kumamoto K, Gao Y, Yamamoto C, Ozaki M, Kishioka S., J Pharmacol Sci. 2005 Dec;99(4):408-14. Epub 2005 Dec 7 , Activation of spinal anti-analgesic system following electroacupuncture stimulation in rats.
15. Tian JH, Zhang W, Fang Y, Xu W, Grandy DK, Han JS. , Br J Pharmacol. 1998 May;124(1):21-6 , Endogenous orphanin FQ: evidence for a role in the modulation of electroacupuncture analgesia and the development of tolerance to analgesia produced by morphine and electroacupuncture.
16. Sluka KA, Deacon M, Stibal A, Strissel S, Terpstra A. , J Pharmacol Exp Ther. 1999 May;289(2):840-6. , Spinal blockade of opioid receptors prevents the analgesia produced by TENS in arthritic rats.
17. Sluka KA, Walsh D , J Pain. 2003 Apr;4(3):109-21. , Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness.
18. Xiong LZ, Yang J, Wang Q, Lu ZH , Chin Med J (Engl). 2007 Mar 5;120(5):394-9. , Involvement of delta-and mu-opioid receptors in the delayed cerebral ischemic tolerance induced by repeated electroacupuncture preconditioning in rats.
19. Kim SK, Moon HJ, Na HS, Kim KJ, Kim JH, Park JH, Lee SH, Rhim SS, Lee SG, Min BI, Physiol Sci. 2006 Jun;56(3):259-62. Epub 2006 Jun 20 , The analgesic effects of automatically controlled rotating acupuncture in rats: mediation by endogenous opioid system.
20. Huang C, Long H, Shi YS, Han JS, Wan Y , Neurosci Lett. 2005 Feb 28;375(2):138-42. Epub 2004 Nov 30 , Ketamine enhances the efficacy to and delays the development of tolerance to electroacupuncture-induced antinociception in rats.
21. Guo ZL, Moazzami AR, Longhurst JC , Brain Res. 2004 Dec 24;1030(1):103-15 , Electroacupuncture induces c-Fos expression in the rostral ventrolateral medulla and periaqueductal gray in cats: relation to opioid containing neurons.

22. Resende MA, Sabino GG, Candido CR, Pereira LS, Francischi JN , *Eur J Pharmacol.* 2004 Nov 19;504(3):217-22, Local transcutaneous electrical stimulation (TENS) effects in experimental inflammatory edema and pain.
23. Stener-Victorin E, Lindholm C , *Biol Reprod.* 2004 Feb;70(2):329-33. Epub 2003 Oct 15 , Immunity and beta-endorphin concentrations in hypothalamus and plasma in rats with steroid-induced polycystic ovaries: effect of low-frequency electroacupuncture.
24. Skarda RT, Tejwani GA, Muir WW 3rd. , *Am J Vet Res.* 2002 Oct;63(10):1435-42 , Erratum in: *Am J Vet Res.* 2002 Nov;63(11):1584 , Cutaneous analgesia, hemodynamic and respiratory effects, and beta-endorphin concentration in spinal fluid and plasma of horses after acupuncture and electroacupuncture.
25. Nam TS, Choi Y, Yeon DS, Leem JW, Paik KS., *Neurosci Lett.* 2001 Mar 23;301(1):17-20 , Differential antinociceptive effect of transcutaneous electrical stimulation on pain behavior sensitive or insensitive to phentolamine in neuropathic rats.
26. Wu LZ, Cui CL, Tian JB, Ji D, Han JS , *Brain Res.* 1999 Dec 18;851(1-2):290-6 , Suppression of morphine withdrawal by electroacupuncture in rats: dynorphin and kappa-opioid receptor implicated.
27. Vazquez J, Munoz M, Caceres JL. , *Histol Histopathol.* 1995 Jul;10(3):577-82 , Modifications in the distribution of met-enkephalin in the limbic system of the cat brain after electroacupuncture. An immunocytochemical study.
28. Naef M, Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Zbinden A, Brenneisen R. , *Pain.* 2003 Sep;105(1-2):79-88 , The analgesic effect of oral delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), morphine, and a THC-morphine combination in healthy subjects under experimental pain conditions.
29. [Wu GC](#), [Zhu J](#), [Cao X](#). , [Acupunct Electrother Res.](#) 1995 Jan-Mar;20(1):1-6 ,  Involvement of opioid peptides of the preoptic area during electroacupuncture analgesia.
30.  [Przewłocki R](#), [Przewłocka B](#). , [Eur J Pharmacol.](#) 2001 Oct 19;429(1-3):79-91 , Opioids in chronic pain.
31. [Mei L](#) , [Pu SF](#) , [Han JS](#). , [Neuropeptides.](#) 1994 Apr;26(4):221-4 , Effect of electroacupuncture tolerance by different frequencies on the opioid inhibition to cardiovascular activity in the spinal cord of rats.

32. [Chen XH](#), [Han JS](#). , 1992 Apr 10;47(2):143-9 ,  Analgesia induced by electroacupuncture of different frequencies is mediated by different types of opioid receptors: another cross-tolerance study.

33. [Facchinetti F](#), [Sandrini G](#), [Petraglia F](#), [Alfonsi E](#), [Nappi G](#), [Genazzani AR](#)., [Pain](#). 1984 Jul;19(3):295-303.  Concomitant increase in nociceptive flexion reflex threshold and plasma opioids following transcutaneous nerve stimulation.
34. [Han JS](#), [Chen XH](#), [Sun SL](#), [Xu XJ](#), [Yuan Y](#), [Yan SC](#), [Hao JX](#), [Terenius L](#), [Pain](#). 1991 Dec;47(3):295-8 ,  Effect of low- and high-frequency TENS on Met-enkephalin-Arg-Phe and dynorphin A immunoreactivity in human lumbar CSF.
35. [Hamza MA](#), [White PF](#), [Ahmed HE](#), [Ghohame EA](#) , [Anesthesiology](#). 1999 Nov;91(5):1232-8 ,  Effect of the frequency of transcutaneous electrical nerve stimulation on the postoperative opioid analgesic requirement and recovery profile.
36. [Chen L](#), [Tang J](#), [White PF](#), [Sloninsky A](#), [Wender RH](#), [Naruse R](#), [Kariger R](#). [Anesth. Analg.](#) 1998 Nov;87(5):1129-34 , The effect of location of transcutaneous electrical nerve stimulation on postoperative opioid analgesic requirement: acupoint versus nonacupoint stimulation.
37. [Bossut DF](#) , [Mayer DJ](#)., [Brain Res](#).1991 May 17;549(1):47-51.  Electroacupuncture analgesia in rats: naltrexone antagonism is dependent on previous exposure.
38. [O'Brien WJ](#), [Rutan FM](#), [Sanborn C](#), [Omer GE](#)., [Phys Ther](#). 1984 Sep;64(9):1367-74 , Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on human blood beta-endorphin levels.
39. [Ho WK](#), [Wen HL](#)., [Neuropharmacology](#). 1989 Sep;28(9):961-6 ,  Opioid-like activity in the cerebrospinal fluid of pain patients treated by electroacupuncture.
40. [Hwang BG](#), [Min BI](#), [Kim JH](#), [Na HS](#), [Park DS](#). , [Neurosci Lett](#). 2002 Mar 1;320(1-2):49-52 ,  Effects of electroacupuncture on the mechanical allodynia in the rat model of neuropathic pain.
41. [Wang Y](#), [Zhang Y](#), [Wang W](#), [Cao Y](#), [Han JS](#)., [Exp Neurol](#). 2005 Mar;192(1):156-62.  Effects of synchronous or asynchronous electroacupuncture stimulation with low versus high frequency on spinal opioid release and tail flick nociception.
42. [Lee KH](#), [Chung JM](#), [Willis WD](#) , [J Neurosurg](#). 1985 Feb;62(2):276-87,  Inhibition of primate spinothalamic tract cells by TENS.

43. [Hughes GS](#), [Lichstein PR](#), [Whitlock D](#), [Harker C](#) , [Phys Ther.](#) 1984 Jul;64(7):1062-6 ,  Response of plasma beta-endorphins to transcutaneous electrical nerve stimulation in healthy subjects.
44. [Lee DZ](#), [Sun AY](#). , [Neurochem Res.](#) 1984 May;9(5):669-78 , Effect of electroacupuncture on synaptosomal (Na⁺ + K⁺)-ATPase.
45. [Szczudlik A](#), [Lypka A](#). , [Acupunct Electrother Res.](#) 1983;8(2):127-37 , Plasma immunoreactive beta-endorphin and enkephalin concentration in healthy subjects before and after electroacupuncture.
46. [Clement-Jones V](#), [McLoughlin L](#), [Tomlin S](#), [Besser GM](#), [Rees LH](#), [Wen HL](#)., [Lancet.](#) 1980 Nov 1;2(8201):946-9 , Increased beta-endorphin but not met-enkephalin levels in human cerebrospinal fluid after acupuncture for recurrent pain.
47. [Skolnick MH](#), [Wilson OB](#), [Hamilton RF](#), [Collard CD](#), [Hudson-Howard L](#), [Hymel C](#), [Malin DH](#) , [Stereotact Funct Neurosurg.](#) 1989;53(2):125-40 , Low current electrostimulation produces naloxone-reversible analgesia in rats.
48. [He LF](#), [Lu RL](#), [Zhuang SY](#), [Zhang XG](#), [Pan XP](#). , [Pain.](#) 1985 Sep;23(1):83-93, Possible involvement of opioid peptides of caudate nucleus in acupuncture analgesia.
49. [He LF](#), [Dong WQ](#). , [Acupunct Electrother Res.](#) 1983;8(3-4):257-66 , Activity of opioid peptidergic system in acupuncture analgesia.
50. [Pert A](#), [Dionne R](#), [Ng L](#), [Bragin E](#), [Moody TW](#), [Pert CB](#)., [Brain Res.](#) 1981 Nov 9;224(1):83-93 , Alterations in rat central nervous system endorphins following transauricular electroacupuncture.
51. [Almay BG](#), [Johansson E](#), [von Knorring L](#), [Sakurada T](#), [Terenius L](#) , [J Psychosom Res.](#) 1985;29(3):247-57 , Long-term high frequency transcutaneous electrical nerve stimulation (hi-TNS) in chronic pain. Clinical response and effects on CSF-endorphins, monoamine metabolites, substance P-like immunoreactivity (SPLI) and pain measures.
52. [Freeman TB](#), [Campbell JN](#), [Long DM](#) , [Pain.](#) 1983 Oct;17(2):189-95 , Naloxone does not affect pain relief induced by electrical stimulation in man.
53. [Abram SE](#), [Reynolds AC](#), [Cusick JF](#) , [Anesth Analg.](#) 1981 Feb;60(2):81-4 , Failure of naloxone to reverse analgesia from transcutaneous electrical stimulation in patients with chronic pain.
54. Ulett GA, Han S, Han JS. , Electroacupuncture: mechanisms and clinical application , [Biol Psychiatry.](#) 1998 Jul 15;44(2):129-38 .

55. Yukizaki H, Nakajima S, Nakashima K, Yamada Y, Sato T. Am J , Electroacupuncture increases ipsilaterally tooth pain threshold in man , Chin Med. 1986;14(1-2):68-72 .